Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik A, der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider

Ferritin im Serum – Untersuchungen an Normalpersonen zur Frage der Altersabhängigkeit und des Verhaltens während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Reinhard Schröder

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535703_0020

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik A, der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider

FERRITIN IM SERUM - UNTERSUCHUNGEN AN NORMALPERSONEN ZUR FRAGE DER ALTERSABHÄNGIGKEIT UND DES VERHALTENS WÄHREND UND NACH EINER 4 - WÖCHIGEN EISENBELASTUNG

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Reinhard Schröder

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Fischer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Göbel

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. W. Schneider für die Möglichkeit, an seiner Klinik als Doktorand zu arbeiten,

Herrn Prof. Dr. med. J. Th. Fischer für die Überlassung des Themas,die stets bereitwillige und freundliche Unterstützung sowie für die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. W. Rick für seine Bereitschaft, zahlreiche laborchemische Parameter in seinem Labor bestimmen zu lassen,

Herrn Prof. Dr. med. H. J. Jesdinsky für die persönliche Beratung bei der Wahl der statistischen Auswertungs-methoden,

den Medizinisch - Technischen Assistentinnen,Frau Baldus und Frau Drewer,für die freundliche und hilfreiche Zusammenarbeit,

allen weiteren Personen,die diese Untersuchung unterstützt und ermöglicht haben.

INHALTSANGABE:

I.0. DAS VERHALTEN DER SERUMFERRITINKONZENTRATION WÄHREND UND NACH EINER 4 - WÖCHIGEN EISENBELASTUNG

Seite

1.0. EINLEITUNG

1.1. Vorkommen und Struktur des Ferritins 1
1.2. Physiologische Bedeutung des Ferritins 4
1.3. Klinische Bedeutung der Ferritinbestimmung im Serum 6
1.4. Geschichtliche Entwicklung und heutige Möglichkeiten der Ferritinbestimmung im Serum 11

2.0. PROBANDEN
2.1. Auswahlkriterien 15
2.2. Normalpersonen 15
2.3. Eisenmangelprobanden 16
2.4. Probanden mit hormoneller Kontrazeption 16

3.0. METHODIK
3.1. Präparatwahl und -anwendung 18
3.2. Blutentnahme und Laborbestimmungen 18

4.0. RESULTATE
4.1. Laborergebnisse der Normalpersonen 20
4.2. Laborergebnisse der Eisenmangelprobanden 33
4.3. Laborergebnisse der Probanden mit hormoneller Kontrazeption 38

5.0. DISKUSSION
5.1. Normalpersonen 43
5.2. Probanden mit Eisenmangel 46
5.3. Probanden mit hormoneller Kontrazeption 50

6.0. ZUSAMMENFASSUNG 54

II.0. UNTERSUCHUNGEN AN NORMALPERSONEN ZUR ALTERSABHÄNGIGKEIT DER SERUMFERRITIN-KONZENTRATION

		Seite
1.0.	EINLEITUNG	
1.1.	Informationen zum II. Teil	57
2.0.	NORMALPERSONEN	
2.1.	Auswahlkriterien	59
2.2.	Struktur der verschiedenen Altersklassen	60
2.3.	Erfassungsbereiche und durchgeführte Untersuchungen	62
3.0.	METHODIK	
3.1.	Bestimmung der Erythrocyten-Indices, der Leukocyten- und Erythrocytenzahlen	65
3.2.	Transaminasen-Bestimmung	66
3.3.	Serumeisenkonzentrationsbestimmung	66
3.4.	Transferrin-Bestimmung	67
3.5.	Serumferritin-Bestimmung	68
3.6.	Statistische Methoden	74
4.0.	RESULTATE	
4.1.	Ergebnisse der Erythrocytenzahlen- und Hämoglobinbestimmungen	76
4.2.	Transaminasenbestimmungen	76
4.3.	Transferrinbestimmungen (TEBK)	77
4.4.	Serumeisenbestimmungen	77
4.5.	Serumferritinbestimmungen	78
4.6.	Ergebnisse der statistischen Auswertung	83
5.0.	DISKUSSION	90
6.0.	ZUSAMMENFASSUNG	101
7.0.	LITERATURNACHWEIS	104

1.0. DAS VERHALTEN DER SERUMFERRITIN-KONZENTRATION WÄHREND UND NACH EINER 4 - WÖCHIGEN EISENBELASTUNG

1.0. Einleitung

1.1. Vorkommen und Struktur des Ferritins

Ferritin ist das wichtigste Eisenspeicherprotein im Organismus der Säugetiere und des Menschen. Bisher konnte es in einer Vielzahl von Geweben nachgewiesen werden. Höhere Konzentrationen wurden in der Leber, Milz und im Knochenmark gemessen. Bis vor einigen Jahren galt Ferritin noch als zellständiges Protein ohne physiologisch nachweisbare Konzentrationen im Serum.
Eine Ferritinämie wurde nur als pathologisches Phänomen besonders im Rahmen von Lebererkrankungen beschrieben. (93, 102) (s.a.Kap. I.1.4)
Erst nach der Entwicklung eines sensiblen Radioimmunoassays durch Addison et al 1972 (1) wurde Ferritin in geringen Konzentrationen (ng/ml-Bereich) auch im Serum normaler gesunder Personen nachweisbar.
Die Synthese des Ferritins erfolgt nach heutigem Wissen an frei im Zytoplasma vorliegenden Polyribosomen (132) unter der Kontrolle von Eisen mit Hilfe eines zytoplasmären Kontrollmechanismus, bei dem Eisen die Überführung einer nicht translatierbaren, reprimierten Ferritin-mRNS nach Eisengabe in eine translatierbare Form mit nachfolgender Erhöhung des polyribosomalen Ferritin-mRNS-Gehaltes induziert (133, 134).
Biochemisch gesehen ist Ferritin ein wasserlösliches Makromolekül mit einem Molekulargewicht von 450.000 Dalton. (1 Dalton = $1{,}6601 \times 10^{-27}$)kg.Es besteht aus einer kugelförmigen eisenfreien Proteinhülle - das Apoferritin - und aus einem eisenhaltigen Kern. Die Proteinhülle setzt sich aus 24 weitgehend identischen Untereinheiten (Polypeptidketten) mit einem Molekulargewicht von jeweils 18.500-19.000 Dalton zusammen (32, 9, 133).

Diese Untereinheiten, deren Strukturen bislang noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnten, bilden jeweils ein Molekül Apoferritin in der Form eines pentagonalen Dodekaedrons (s. Abb. 1).

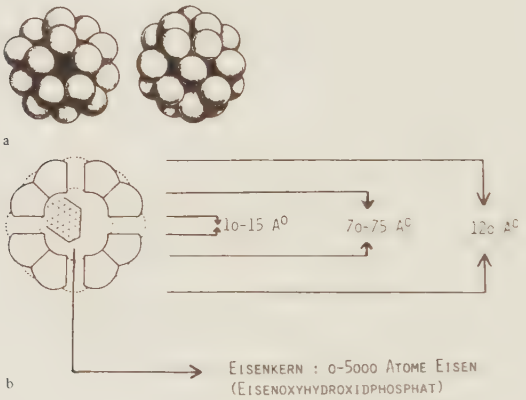


Abb. 1: Strukturmodelle von Ferritin nach Crichton und Harrison et al. (aus Zähringer (134)).

Das im Kern des Proteins gespeicherte Eisen wird als Eisenhydroxidphosphat ($(FeOOH)_8$. $(FeO . PO_3 H_2)$) eingelagert (48) und macht bis zu 20 - 30% des Ferritingewichtes aus (32, 83, 84, 113, 63). Obwohl jedes Ferritinmolekül bis zu 5000 Eisenatome aufnehmen kann (63, 23, 65), beinhaltet es jedoch meistens nur 1000 - 3000 Atome Eisen/Ferritinmolekül (65). Nach Ansicht einiger Autoren (65, 49, 95) ist die weitere Aufnahme von Eisen in das Ferritinmolekül vom bereits vorhandenen Sättigungsgrad des Ferritins abhängig und soll optimal sein, wenn dieser einen Bereich von 1000-2000 Atome Eisen/Ferritinmolekül noch nicht überschritten hat.

Der eigentliche Bindungsvorgang des Eisens an das Ferritinmolekül wird von Harrison et al (49, 65) auf eine Oxydation von Fe^{++} zu Fe^{+++} zurückgeführt. Diese Oxydation erfolgt entweder durch oder nach der Bindung des Eisens an das Ferritinmolekül (s. Abb. 2). Durch die inverse Reaktion, also die Reduktion von Fe^{+++} zu Fe^{++} (115) bzw. durch die Chelatbildung mit Thioglykolat (30, 98), lässt sich das Eisen wieder aus dem Ferritin herauslösen.

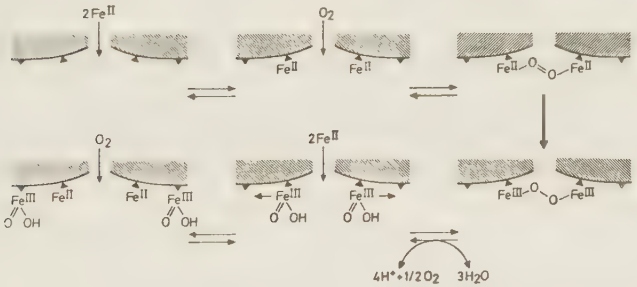


Abb. 2: Ein Mechanismus für Eisenablagerung in Ferritin. Die Eisenbindungsstellen, verantwortlich für Eisen-II-Aufnahme und Oxydation, liegen nahe einer Symmetrieachse zweiter Ordnung. Die Heteronukleationsstellen, zu denen das Eisen wandert, um das mizellare Eisenhydroxidoxid zu bilden, liegen im Inneren des Moleküls.
(aus Crichton (24))

1.2. Physiologische Bedeutung des Ferritins

Allgemein anerkannt liegt nach heutigem Wissen die physiologische Bedeutung des Ferritins vornehmlich in der intrazellulären Abspeicherung von überschüssigem Eisen (23) in leicht mobilisierbarer, proteingebundener und gewebeunschädlicher Form (24), da die "gewebstoxisch" wirkenden freien Eisen-III-Ionen in den Kern des sie umhüllenden Apoferritins eingebaut werden. Zähringer bezeichnet dies als "Enttoxifizierung von freiem Eisen" (134) und bezieht sich auf Untersuchungen von Harrison, Gregory (50) und Drysdale (31). Diese Eisendepots, die sich vor allem in der Milz, Leber und im Knochenmark befinden, gewährleisten bei Bedarf den Nachschub für das sogenannte "Funktionseisen" (32).

Denn zusammen mit Hämosiderin enthält Ferritin 15-20 % des Gesamtkörpereisens (32, 96). Das entspricht beim Menschen ca. 800 mg von insgesamt 4-5 g Gesamtkörpereisen und stellt damit nach dem Hämoglobineisen, welches 62% bei Frauen und 66% bei Männern ausmacht, die zweitgrößte Fraktion des menschlichen Körpereisens dar (32), (s. Abb. 3).

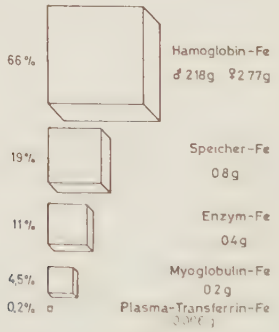


Abb. 3: Die Fe-Fraktionen im erwachsenen Organismus (aus Eggstein (32))

Im Rahmen dieser Funktion als wichtigstes Eisenspeicherprotein erfüllt Ferritin unmittelbar nach der Geburt sehr wahrscheinlich eine wesentliche Rolle als wichtigster postpartaler Eisendonor (113, 134, 85).
Ferritin wird, wie schon beschrieben, in einer Vielzahl von Geweben gefunden, so auch in den Mucosazellen des Dünndarms. Ob das dort gefundene Ferritin bei der Regulierung der Eisenabsorption aus dem Darm eine Rolle spielt, wird noch diskutiert (84, 116).
Möglicherweise bindet es schon innerhalb der Mucosazelle überschüssiges Eisen und verhindert dadurch eine weitergehende Aufnahme in den Körper, da das Eisen nach Ablauf der Überlebenszeit der Mucosazelle mit dieser im Rahmen der physiologischen Regeneration wieder ausgeschieden würde (23).
Die ebenfalls fragliche Bedeutung von Ferritin bei Vorgängen der Zellteilung und Zellproliferation (99, 104) soll nur der Vollständigkeit wegen erwähnt werden, da auch hier noch keine endgültige Aussage möglich ist.

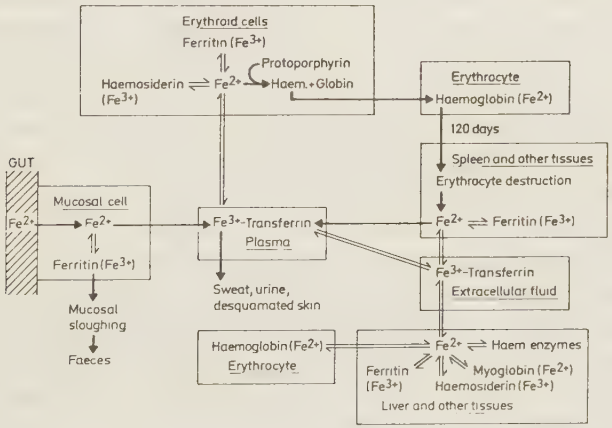


Abb. 4: Physiologische Rolle des Ferritins im Eisenmetabolismus (aus Chrichton (24)).

1.3. Klinische Bedeutung der Ferritinbestimmung im Serum.

Seit der von Addison et al 1972 erstmals eröffneten Möglichkeit der quantitativen, radioimmunologischen Bestimmung von im Nanogrammbereich liegenden Serumferritinkonzentrationen, erschienen zahlreiche Veröffentlichungen, die das Verhalten der Serumferritinkonzentration sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit den unterschiedlichsten Erkrankungen beschrieben und auf ihre klinische Wertigkeit hin überprüften.
Entsprechend der wichtigsten physiologischen Funktion des Ferritins als Speicherprotein des Eisens (s.a. I.1.2.), kommt dabei der Diagnose von Eisenstoffwechselstörungen die größte Bedeutung zu.
Nach Ansicht vieler Autoren korreliert die im Serum nachweisbare Ferritinkonzentration mit dem im RHS abgespeichertem Körpereisen so zuverlässig (116, 34), daß die Ferritinbestimmung als eine einfache, den Patienten kaum belastende Methode zur Beurteilung des Füllungsgrades des Körpereisenspeichers anzusehen ist und damit in vielen Fällen eine Alternative zur Knochenmarkeisenbestimmung, zur Messung der intestinalen Eisenabsorption oder zum Desferral ^{0} - bzw. Desferrioxamin - Test darstellt (69).
Die Serumferritinkonzentration wird dabei nach Hausmann (53) weitgehend vom Füllungszustand des katabolen Eisenspeichers in den Makrophagen, insbesondere des Knochenmarkes,der Leber, Milz und des Duodenums sowie des Überlaufspeichers in den Hepatocyten bestimmt.
Erniedrigte Serumferritinspiegel, wie sie sich bei Personen mit Eisenmangel unterschiedlicher Genese finden, beweisen deshalb zuverlässig das Vorliegen eines Eisenmangels (56).Schon bei unkomplizierten prälatenten Eisenmangelzuständen werden Ferritinspiegel gemessen, die sich unterhalb der jeweils gültigen Normgrenze befinden.
Erhöhte Serumferritinwerte werden dagegen bei einer Vielzahl von Erkrankungen beobachtet, darunter Tumor und Lebererkrankungen sowie bei Infektionen (s. Tab. I).

Normalwerte:		
Männer zwischen	20 - 49 Jahren	35 ng/ml - 235 ng/ml
	50 - 84 Jahren	50 ng/ml - 316 ng/ml
		(verteilungsfreie Toleranzintervalle)
Frauen zwischen	20 - 49 Jahren	9,4 ng/ml - 85 ng/ml
	50 - 80 Jahren	22 ng/ml - 222 ng/ml
		(verteilungsfreie Toleranzintervalle)

Erniedrigt bei:	Eisenmangel
Erhöht bei:	Tumoren und Leukämien
	Lebererkrankungen
	Eisenüberladung (Hämochromatosen, Hämosiderosen)
	aplastische Anämien
	Thalassämien
	Myocardinfarkt
	chronischer Niereninsuffizienz
	latenten und manifesten Entzündungen und Infektionen
	Eisentherapie (während und kurz danach)

Tabelle I. Konzentrationsveränderungen des Serumferritins bei verschiedenen Erkrankungen.
(nach Zähringer (134) und Heinrich (56)
Normalwerte: eigene Messungen s. II. 4.6)

Die Tatsache, daß das Serumferritin bei Eisenmangelanämien erniedrigte, bei Tumor- und Infektanämien jedoch normale bis erhöhte Werte aufzeigt, macht diese Bestimmung wichtig für die Differenzierung von Anämien unklarer Genese und damit für die oftmals schwierigen differentialdiagnostischen Überlegungen zwischen Tumor- bzw. Infekt- oder Eisenmangelanämie. (69, 86, 97) (s. Tab. II)

Differentialdiagnostische Abgrenzung von
Eisenmangel- und chronischer Tumor- und Infekt-Anämie

	Eisenmangel	Tumor und Infekt
Hb	↓	↓
MCH	n–↓	n–↓
Serumeisen	↓	↓
TEBK	↑	n–↓
Serumferritin	↓	n–↑

↑ = erhöht ↓ = erniedrigt n = normal

Tabelle II. Differentialdiagnostische Abgrenzung von Eisenmangel- und chronischer Tumor- und Infektanämie. (nach Kaltwasser (69))

Nach einer von vielen Untersuchern anfänglichen Überbewertung der diagnostischen Wertigkeit des im Serum meßbaren Ferritins, müssen nach dem heutigen Wissensstand mehrere Einschränkungen gemacht werden.
So kann es durch die in Tabelle I aufgeführten Erkrankungen zu erheblichen Störungen des Gleichgewichtes zwischen dem Ferritin im Serum und dem Speichereisen im RHS kommen. Da in solchen Fällen keine verbindliche Aussage über den Füllungsgrad der Eisenspeicher möglich ist, kann ein gleichzeitig vorhandener Eisenmangel übersehen werden (69, 2, 72).

Nach Heinrich (56) muß sogar grundsätzlich bei infektiöser und toxischer Leberzellschädigung, Myokardinfarkt,

latenten und manifesten Entzündungen und Infekten, chronischer Niereninsuffizienz und Tumoren (M. Hodgkin, akute Leukämien, Karzinome usw.) mit falsch zu hohen, im Normalbereich oder noch darüber liegenden Serumferritinkonzentrationen auch bei vorhandenem Eisenmangel infolge fehlender Korrelation zwischen Serumferritin und verfügbaren Gesamtkörpereisenreserven, gerechnet werden.
Aufgrund der sich im kritischen Bereich zwischen 20 und 100 /ug/l überschneidenden Streubereiche der Serumferritinwerte sowohl von Probanden mit erschöpften als auch gefüllten Eisenspeichern, wurden auch bei unkomplizierten prälatenten und latenten Eisenmangelzuständen nicht unerhebliche Versagerquoten beobachtet.
Nach Hausmann (53) werden bei alleiniger Bewertung des Serumferritins nur 68% des latenten und 57% des prälatenten Eisenmangels erfaßt, wenn als untere Normgrenze ein Serumferritinwert von 30 /ug/l angenommen wird und überprüfende Untersuchungen wie die Berliner-Blau-Reaktion der Knochenmarks-Makrophagen und/oder die erhöhte intestinale Eisenresorption zugrunde gelegt werden. Vergleichbare Untersuchungen von Heinrich (56) ergaben bei prälatentem Eisenmangel eine Versagerquote von 62%, während bei 100% der Personen die diagnostische $^{59}Fe^{++}$-Absorption erhöht war.
Nach diesen Ergebnissen ist die Serumferritinbestimmung einerseits zwar den empfindlicheren Methoden des zytochemischen Eisennachweises im Knochenmark und besonders der intestinalen $^{59}Fe^{++}$-Eisenresorption unterlegen, andererseits jedoch wesentlich empfindlicher als die TEBK (53). Vor einer Überbewertung isolierter Serumferritinwerte ist jedoch zu warnen, da sie weder die Bestimmung des Serumeisens noch die der TEBK bzw. der Transferrinkonzentration ersetzen kann.
Eine Beurteilung sollte deshalb unter Berücksichtigung des gleichzeitig bestimmten Serumeisens und der TEBK bzw. der Transferrinkonzentration erfolgen.

Letztendlich wurde jedoch mit dem Serumferritin ein wertvoller zusätzlicher Parameter bei der Diagnostik des Eisenmangels bzw. der Eisenüberladung gewonnen (56).

Ob sich im Rahmen der Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen, die zu 40 - 90% mit erhöhten Serumferritinwerten einhergehen (69), weitere Anwendungsmöglichkeiten der Ferritinbestimmung - besonders auch unter Berücksichtigung der Isoferritine - ergeben, bleibt abzuwarten, da die möglichen Veränderungen des Isoferritin-Musters bei Tumorerkrankungen mit der fraglichen Konsequenz einer Lokalisation des Krankheitsprozesses (29) zur Zeit noch nicht diagnostisch verwertbar sind. Untersuchungsergebnisse von Bryce et al (14) sprechen sogar dafür, daß diese bisher gefundenen und als Isoferritine bezeichneten Varianten des Ferritins möglicherweise präparative Artefakte darstellen, so daß zur Zeit dem Serumferritin als Tumormarker keine praktische Bedeutung zukommt.
Bezüglich der zwischen Heinrich (57) und Kaltwasser (76) teilweise kontrovers diskutierten Bedeutung der Serumferritinbestimmung als Kontrollparameter einer oralen Eisentherapie, soll an dieser Stelle auf die Diskussion in Kap. I.5.2. verwiesen werden. Nach Heinrich (57) und unseren in I.4.2. beschriebenen Beobachtungen ist jedoch eine zuverlässige Beurteilung der Körpereisenspeicher während und kurze Zeit nach einer oralen Eisentherapie nicht möglich.

1.4. Geschichtliche Entwicklung und heutige Möglichkeiten der Ferritinbestimmung im Serum.

Im Jahr 1894 beschrieb der deutsche Pharmakologe Schmiedeberg zum ersten Mal eine Substanz, die eine variable Menge Phosphor und 6% Eisen enthielt und deshalb von ihm auch "Ferratin" genannt wurde (108).
Nachdem Laufberger 1937 die Isolierung und Kristallisation von Ferritin aus der Pferdemilz gelungen war (81) - wegen seines hohen Eisengehaltes von ca. 20% wurde das Ferritin schon damals von ihm als Eisenspeicherprotein angesehen - gewann das Ferritin und die Suche nach adäquaten Bestimmungsmethoden zunehmend an Bedeutung.
Ferritin galt dabei lange Zeit als typisch zellständiges Protein ohne objektivierbare physiologische Serumkonzentration.
Die 1950 von Mazur und Shorr (93) bei Herzinsuffizienz, Schock und Lebercirrhose sowie 1956 durch Reissmann und Dietrich (102) im Zusammenhang mit akuten Lebercellnekrosen, akuter Virushepatitis und beim M. Hodgkin mit Leberbefall nachgewiesene Ferritinämie, wurde als rein pathologisches Phänomen beschrieben.
Die Entwicklung eines empfindlichen immunoradiometrischen Assays im Jahre 1972 durch Addison et al (1) führte dann zur Revision dieser Ansicht, da nun auch im Serum gesunder Personen Ferritinkonzentrationen im Nanogramm-Bereich feststellbar waren.
Seit dieser Zeit sind eine ganze Reihe weiterer Verfahren entwickelt worden.

Prinzipiell lassen sich 4 Nachweisverfahren unterscheiden. Davon sind drei radioimmunologischer und eins enzymimmunologischer Natur (s. Tab. III).

I. Das Originalverfahren nach Addison (1) in der Form eines Festphasen-immunoradiometrischen Assays (IRMA) (Funktionsprinzip s. Abb. 5)

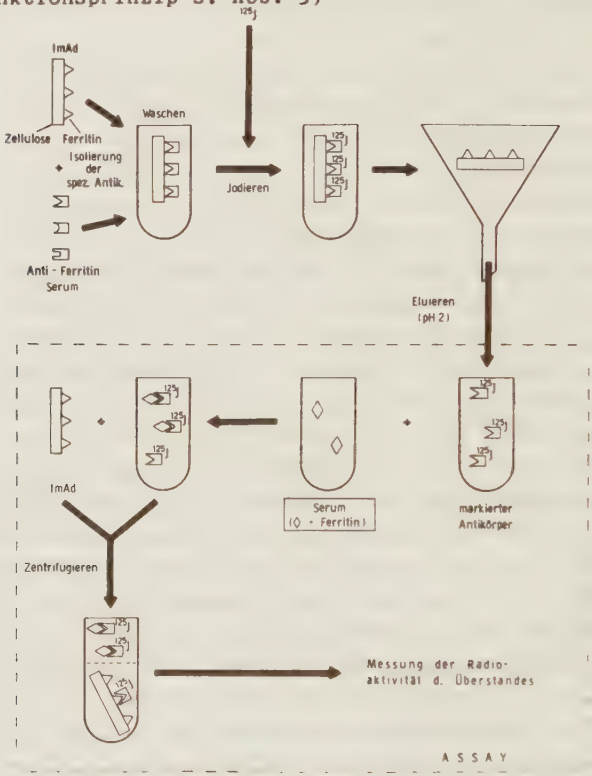


Abb. 5 Schema des Serumferritinassays nach Addison et al (1972) einschließlich der Antikörperisolierung und - markierung (ImAd: Immunadsorbens) (aus Werner et al (130))

II. Die durch Miles (94) 1974 modifizierte Methode von Addison (1) als Doppelantikörper-immunoradiometrischer Assay (2-site-IRMA), wie sie auch Grundlage des bei unseren Untersuchungen benutzten Assays ist (s. Kap. 3.5).

III. Der konventionelle Radioimmunoassay (RIA) (s. Marcus and Zinberg (90)), der auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung des zu bestimmenden Serumferritins mit einer zugesetzten definierten Menge J-125-markierten Ferritins an spezifische Antikörper beruht.

IV. Ein von Theriault und Page (123) 1977 sowie Zuyderhout et al (135, 136) 1978 beschriebenes Verfahren eines Enzymimmunoassays (EIA), der vom Prinzip der von Miles entwickelten Methode des 2-site-IRMA's sehr ähnlich ist, nur mit dem Unterschied, daß die Markierung des Antikörpers nicht durch ein Radioisotop, sondern durch ein geeignetes Enzym wie es die Phosphatase (123) oder die Meerrettich-Peroxidase (135, 136) ist, erfolgt.
Die jeweilige Menge des gebundenen Enzym-markierten-Antikörpers wird durch eine Farbreaktion bestimmt.

METHODE	AUTOR	JAHR	LITERATUR
Festphasen-immuno-radiometrischer Assay	ADDISON et al.	1972	J. clin. Path. 25, 326
	Jones et al.	1975	J. clin. Path. 28, 540
(IRMA)	Leyland et al.	1975	Scand. J. Haemat. 14, 385
	Hussein et al.	1975	Brit. Med. J. 1, 546
	Kaltwasser et al.	1977	Klin. Wschr. 55, 1103
	Oertel et al.	1977	Klin. Wschr. 55, 1109
Doppelantikörper-immunoradiometrischer Assay	MILES et al.	1974	Analytical Biochem. 61, 209
	Siimes et al.	1974	Blood 43, 581
	Dempster et al.	1977	Med. Lab. Scl. 34, 337
(2-site-IRMA)	Alfrey	1978	Crit. Rev. clin. Lab. Sci. 179
	Kommerzielle Verf.:		
	FER-IRON		Ramco Labs., Houston, Texas (USA)
	RIA-gnost		Behringwerke, Frankfurt
	NORDICLAB FERRITIN IRMA		Nordiclab oy, Oulo (Finnland)
	SPAC-Ferritin-Kit		Byk-Mallinckrodt, Dietzenbach
Radioimmunoassay	MARCUS et al.	1975	J. nat. Cancer Inst. 55, 791
(RIA)	Halliday et al.	1975	Clin. Chim. Acta 58, 207
	Niitsu et al.	1976	Ann. N.Y. Acad. Sci. 259, 450
	Valberg et al.	1976	Canad. Med. Ass. J. 114, 417
	Wide et al.	1977	Uppsala J. med. Sci. 82, 15
	Luxton et al.	1977	Clin. Chem. 23, 683
	Goldie et al.	1978	Ann. Clin. Biochem. 15, 102
	Kommerzielle Verf		
	Gamma Dab		Clinical Assays, München
Enzymimmunoassay	THERIAULT et al.	1977	Clin. Chem. 23, 2142
(EIA)	Zuyderhout et al.	1978	Clin. Chim. Acta 88, 37

Tab. III: Übersicht über die Nachweisverfahren der Serumferritinbestimmung (aus Werner und Kaltwasser (130)).

I.2.0. PROBANDEN

2.1. Auswahlkriterien

An 10 freiwilligen Versuchspersonen untersuchten wir das Konzentrationsverhalten des Serumferritins vor, während und nach einer 4-wöchigen oralen Eisenbelastung. Die Kriterien für die Auswahl der Probanden stimmen weitgehend mit denen überein, die auch für die spätere Erstellung des gesamten Normalkollektivs gefordert wurden (s. a. II.2.1.).

Dementsprechend erfolgte auch die anamnestische Abklärung der zwischen 22 und 26 Jahre alten, sich subjektiv weitgehend gesund fühlenden 5 männlichen und 5 weiblichen Personen mit dem im Anhang beigefügten Fragebogen.

Gleiches trifft für den Umfang der labortechnischen Abklärung zu (s. II.2.0 und II.3.0).

Aufgrund der anamnestischen und labortechnischen Daten wurde eine Einteilung der Probanden in drei Gruppen vorgenommen, da nur 6 von den 10 Versuchspersonen den Anforderungen einer "Normalperson" entsprachen.

2.2. Normalpersonen

Für alle der Gruppe I zugeordneten Normalpersonen - 5 männliche und 1 weibliche Person - wurden keine für die Untersuchung wichtigen anamnestischen Besonderheiten sowie Normwerte der Laborparameter gefunden.

Auffallend war jedoch bei der einzigen weiblichen Versuchsperson dieser Gruppe, eine an der unteren Grenze liegende Serumferritinausgangskonzentration.

Ob es sich dabei noch um einen grenzwertigen Normalwert (s. verteilungsfreie Toleranzintervalle in II.4.6.) oder schon um einen prälatenten Eisenmangelzustand handelte,

konnte nicht abgeklärt werden, da im Verlauf der oralen Eisenbelastung massive Unverträglichkeitserscheinungen in Form von Übelkeit und Erbrechen auftraten, die 14 Tage nach Versuchsbeginn zum Abbruch der Eisenbelastung führten.

2.3. Eisenmangelprobanden

Die zweite Gruppe besteht aus zwei weiblichen Versuchspersonen, bei denen schon aufgrund der anamnestischen Angaben eine Eisenmangelanämie erwartet werden mußte, da eine Probandin vor 3 Monaten ca. 600 ml Blut gespendet hatte und von der zweiten Probandin eine seit ca. 2 Jahren bestehende unklare Anämie mit Hämoglobinwerten von 11,2 g% angegeben wurde. Eisenpräparate hätten bei dieser nur initial zu einem Anstieg auf über 12 g% geführt. Seit ca. 1 Jahr sei jedoch das Hämoglobin wieder erniedrigt. Die letzte Einnahme von Eisenpräparaten erfolgte vor gut 1 Jahr. Alle weiteren anamnestischen Angaben, einschließlich der gynäkologischen, waren unauffällig.

Labormäßig konnte bei beiden Personen keine manifeste Eisenmangelanämie - die Hb-Werte lagen beide im Normbereich - gefunden werden. Die gemessenen Serumeisenkonzentrationen von 49 /ug% bei der Blutspenderin und 38 /ug% bei der Probandin mit der anamnestisch angegebenen Anämie deuteten jedoch auf latente Eisenmangelzustände hin (52).

Der Transferrinwert war nur bei der Blutspenderin mit 410 mg% geringgradig erhöht. Die übrigen Laborbestimmungen ergaben Werte im Normbereich.

(s. Abb. 12 und 13 sowie Tabellen X und XI)

2.4. Probanden mit hormoneller Kontrazeption

Anamnestisch erwähnenswert bei dieser Gruppe, die ebenfalls aus zwei weiblichen Personen besteht, ist die langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva.

Labormäßig fanden sich bei der einen Versuchsperson bei sonst unauffälligen weiteren Laborwerten eine grenzwertige Transferrin - jedoch deutlich überhöhte Serumeisenkonzentration (s. Abb. 14 und Tab. XII), bei der zweiten lediglich ein mit 432 mg% erhöhter Transferrinwert bei sonst ebenfalls unauffälligen weiteren Laborwerten (s. Abb. 15 und Tab. XIII). Damit fanden sich bei diesen beiden Personen, die schon von verschiedenen Autoren beschriebenen möglichen Veränderungen der Transferrin- und Eisenkonzentration im Serum nach langjähriger Einnahme von Ovulationshemmern (54, 131, 16, 64, 91, 77).

I.3.0. METHODIK

3.1. Präparatwahl und - anwendung

Für die Durchführung der 4-wöchigen oralen Eisenbelastung wurde ein Eisen-II-sulfat-Präparat (Eryfer ^{R}) der Fa. Hoechst gewählt, um die allgemein anerkannten Vorzüge bezüglich der Resorption und Verträglichkeit derartiger Präparate im Vergleich zu Eisen-III-Komplexen zu nutzen (28, 60, 39, 79, 80).
Eine Kapsel Eryfer ^{R} entspricht 152 mg Eisen-II-sulfat H_2O (entspricht 50mg Fe^{++}), 222 mg Ascorbinsäure und 84 mg Natrium bicarbonicum).
Um einen einheitlichen Einnahmemodus zu finden, wurden die Probanden gebeten, das Präparat den Empfehlungen der Herstellerfirma entsprechend einzunehmen.

Die Einnahme der jeweils einen Kapsel erfolgte somit 2 x täglich, ungeöffnet, unzerkaut und ungelöst mit einem vollen Glas Wasser zu den von der Herstellerfirma angegebenen für die Eisenaufnahme günstigen Einnahmezeiten:
1/2 bis 1 Std. vor dem Frühstück oder
1 Std. vor dem Mittagessen oder
1 Std. vor dem Abendessen oder
2-3 Std. nach der letzten Nahrungsaufnahme
(s. Präparatbeilage)

3.2. Blutentnahmen und Laborbestimmungen

Die Blutentnahmen erfolgten während der 4-wöchigen Eisenbelastung in wöchentlichen Abständen zu etwa gleichen Tageszeiten (7.30 - 9.30 Uhr), um den Einfluß der von verschiedenen Autoren beschriebenen tageszeitlich bedingten Schwankungen der Serumeisenkonzentration so klein wie möglich zu halten.Angeregt durch die von Kaltwasser (74, 76) und Heinrich (57) geführte Diskussion über die Zuverlässigkeit der meßbaren Serumferritinkonzentration als Repräsentant des Füllungszustandes der

Körpereisenspeicher während einer oralen Eisenbelastung von Eisenmangelpatienten, wurde nach einem 14-tägigen eisenfreien Intervall erneut Blut zur Bestimmung der Serumferritinkonzentration und der anderen Laborparameter entnommen, um unter sicherem Ausschluß einer Beeinflussung durch die vorangegangene orale Eisenbelastung diese abschließenden Werte mit den Ausgangswerten vergleichen zu können.
Ansonsten erfolgte die Blutentnahme unter den schon in II.3. beschriebenen Bedingungen.
Um Artefakte im 6-wöchigen Kurvenverlauf des Serumferritins durch die gelegentlich beobachteten größeren Inter-Assay-Varianten (s. II.3.5.) zu vermeiden, wurden die Ferritinkonzentrationen aller zu einer Versuchsperson gehörigen Seren mit einem Assayreagenziensatz bestimmt.

Da gerade die Serumeisenkonzentrationen unter der 4-wöchigen oralen Eisenbelastung erhebliche Konzentrationsschwankungen aufweisen (s. Tab. IV - XIII und Abb. 6-15), wurden, um die artefiziellen Einflüsse so klein wie möglich zu halten, die von Rick (103) empfohlenen und unter II.3.3. beschriebenen Maßnahmen bei der Blutentnahme, der Wahl des verwendeten Spritzen- und Kanülenmaterials (Chargenprüfung) und bei den Serumeisenbestimmungen, eingehalten.
Alle weiteren erforderlichen Laborbestimmungen erfolgten nach den im Kapitel II.3.0 beschriebenen Methoden.

I.4.0. Resultate

4.1. Laborergebnisse der Normalpersonen

Wie schon unter I.2.2. beschrieben, konnte die 4-wöchige orale Eisenbelastung nur bei den 5 männlichen Probanden der insgesamt 6 Normalpersonen durchgeführt werden, da Unverträglichkeitserscheinungen bei der einzigen weiblichen Normalperson nach 14 Tagen zum Abbruch der Eisenbelastung führten. Die von dieser Person bis zu diesem Zeitpunkt erstellten und zu späteren Zeitpunkten erhobenen Laborwerte sind gesondert in Tab. IX und Abb. 11 aufgeführt und blieben bei der Mittelwertberechnung, der sich für die männlichen Normalpersonen ergebenen Laborwerte unberücksichtigt.

Bei den Erstbestimmungen der Laborparameter ergaben sich - wie gefordert - ausschließlich Werte in den entsprechenden Normbereichen (s.a. Tab. IV-VIII und Abb. 6-10) Das Verhalten dieser Ausgangswerte unter der folgenden 4-wöchigen Eisenbelastung wird ebenfalls in den genannten Tabellen und Abbildungen sowie durch die nachfolgenden Mittelwertangaben beschrieben.

----Hämoglobin

Ausgehend von einem Hämoglobin-Mittelwert der Erstbestimmungen von 15,82 g% ergaben sich für die Bestimmungen nach der

1. Woche der Eisenbelastung mit 15,72 g%
2. Woche der Eisenbelastung mit 15,62 g%
3. Woche der Eisenbelastung mit 15,54 g%
4. Woche der Eisenbelastung mit 15,38 g%

und nach einem 2-wöchigen eisenfreien Intervall in der 6. Woche mit 15,64 g% keine gravierenden Abweichungen vom Ausgangswert.

---Erythrocyten

Die für die Erythrocytenzahlen erhobenen arithmetischen Mittelwerte ergaben innerhalb der 4 bzw. 6 Wochen ebenfalls keine signifikanten Abweichungen untereinander.

Mittelwert der Erstbestimmungen 5,28 Mill. Ery/µl

1 Woche nach Beginn der Eisenbelastung 5,16 Mill. Ery/µl

2 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung 5,18 Mill. Ery/µl

3 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung 5,20 Mill. Ery/µl

4 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung 5,16 Mill. Ery/µl

6 Wochen nach Beginn bzw. 2 Wochen nach der letzten Eiseneinnahme 5,24 Mill. Ery/µl.

---Transferrin

Ebenfalls keine signifikanten Abweichungen untereinander ergaben die errechneten Mittelwerte der Transferrinkonzentrationen.

Mittelwert der Erstbestimmungen	310,2 mg%
1 Woche nach Beginn der Eisenbelastung	305,0 mg%
2 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung	297,8 mg%
3 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung	306,6 mg%
4 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung	290,8 mg%
6 Wochen nach Beginn bzw. 2 Wochen nach der letzten Eiseneinnahme	296,4 mg%

---Serumeisen

Ausgehend von einer mittleren Serumeisenkonzentration der Erstergebnisse von 113,8 µg%

ergaben sich mit den Werten für die

1. Woche nach Beginn der Eisenbelastung von 77,4 µg%

2. Woche nach Beginn der Eisenbelastung von 120,4 µg%

3. Woche nach Beginn der Eisenbelastung von 104,8 /ug%
4. Woche nach Beginn der Eisenbelastung von 90,4 /ug%
6. Woche und damit 2 Wochen nach der letzten Eiseneinnahme von 111,4 /ug zwar ausgeprägte Schwankungen der mittleren Serumeisenkonzentrationen, die jedoch nicht für die tatsächliche Instabilität der Serumeisenkonzentration in den einzelnen Fällen repräsentativ sind.

---Serumferritin

Mittl. Ausgangswert der Erstbestimmungen	85,7 ng/ml
1 Woche nach Beginn der Eisenbelastung	87,2 ng/ml
2 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung	81,4 ng/ml
3 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung	83,0 ng/ml
4 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung	85,6 ng/ml
6 Wochen nach Beginn und damit 2 Wochen nach der letzten Eiseneinnahme	84,2 ng/ml

Unter Berücksichtigung der methodischen und individuellen Schwankungsbreite (s. Kap. II.3.5.) zeigen sich keine signifikanten Abweichungen der errechneten Mittelwerte vom Ausgangswert. Dies trifft sowohl für die Werte während der Eisenbelastung als auch für den 14 Tage nach der Eisenbelastung bestimmten Wert zu. Werden jedoch die Serumkonzentrationsverläufe des Ferritins während der Eisenbelastung getrennt betrachtet, so treffen vergleichbare Aussagen nur für 4 der 5 Normalpersonen zu. Auffallend bei der 5. "Normalperson" (s. Tab. VIII und Abb. 10) war schon die relativ niedrige Serumferritinausgangskonzentration von ca. 21,5 ng/ml - bei völlig unauffälliger Hämoglobin-, Serumeisen- und Transferrinkonzentration - die zusammen mit den von uns später erhobenen Normalbereichen(verteilungsfreier Toleranzbereich für männl. Personen zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr 36 ng/ml - 132 ng/ml) und dem Konzentrations-

verlauf während und nach der 4-wöchigen Eisenbelastung im Nachhinein den Verdacht auf einen prälatenten Eisenmangel bestätigt, denn im Verlauf der 4-wöchigen Eisenbelastung kam es bis zum Ende der 2. Woche zu einem signifikanten Anstieg der Serumferritinkonzentration auf 41 ng/ml. Der bei den darauffolgenden Bestimmungen: Ende der 3. Woche 37,0 ng/ml, Ende der 4. Woche 38,5 ng/ml sich geringfügig darstellende Abfall liegt im methodischen und individuellen Schwankungsbereich.
Auch bei der nach dem 14-tägigen eisenfreien Intervall durchgeführten Bestimmung zeigte sich mit 37 ng/ml kein weiterer bzw. erneuter Abfall der Serumferritinkonzentration. Damit liegt dieser zuletzt gemessene Wert in dem von uns für die Altersgruppe ermittelten verteilungsfreien Toleranzintervall.
Festzustellen bleibt, daß bei der vorliegenden Versuchsperson sich die einzige Serumferritinverlaufskurve ergibt, die unter 4-wöchiger Eisenbelastung einen endgültigen Konzentrationsanstieg des Serumferritins um ca. 76% des Ausgangswertes aufzeigt.

Tabelle IV
J.W.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6.Woche u.14-täg.Interv.
Hb g%	15,8	16,1	15,5	15,8	15,3	14,6
Fe /ug%	108	86	156	88	96	81
Transf. mg%	290	296	282	275	275	261
Ferritin ng/ml	124	122	122	121	136	124
Ery Mill./ul	5,3	5,3	5,0	5,2	5,2	4,8

Tabelle V
R.S.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6.Woche u.14-täg.Interv.
Hb g%	15,6	15,1	15,4	15,6	15,1	14,8
Fe /ug%	116	48	165	122	76	113
Transf. mg%	349	310	317	346	282	324
Ferritin ng/ ml	75	71	73	68	58	62
Ery Mill/ul	5,1	4,8	4,9	5,0	4,9	5,0

Tabelle VI
H.B.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6. Woche u.14-täg.Interv.
Hb g%	15,4	15,5	16,1	15,7	15,2	16,1
Fe /ug%	65	103	95	97	94	71
Transf. mg%	324	331	317	339	324	324
Ferritin ng/ml	98	100	79	95	104	86
Ery Mill/ul	5,4	5,1	5,5	5,4	5,3	5,5

Tabelle VII
H.S.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6- Woche u.14-täg.Interv.
Hb g%	15,8	15,4	14,5	14,7	15,1	15,8
Fe /ug%	125	79	91	85	129	112
Transf. mg%	255	255	240	240	240	240
Ferritin ng/ml	110	110	100	107	110	112
Ery Mill/ul	5,2	5,1	4,9	5,0	4,9	5,3

Tabelle VIII
B.H.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6.Woch u.14-täg.Interv
Hb g%	16,5	16,5	16,6	15,9	16,2	16,9
Fe /ug%	155	71	95	132	57	180
Transf.	333	333	333	333	333	333
Ferritin ng/ml	21,5	33	41	37	38,5	37
Ery Mill/ul	5,4	5,5	5,6	5,4	5,5	5,6

Tabelle IX
C.H.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	n.d.6.Woche u. 14-täg.Interv.
Hb g%	13,5	12,9	13,8			12,6
Fe /ug%	65	125	94			49
Transf. mg%						
Ferritin ng/ml	9,0	12,2	10,8			11,6
Ery Mill/ul	4,4	4,2	4,6			4,1

**NS Kontrolluntersuchung
6 Monate nach Abschluss
der Eiseneinnahme

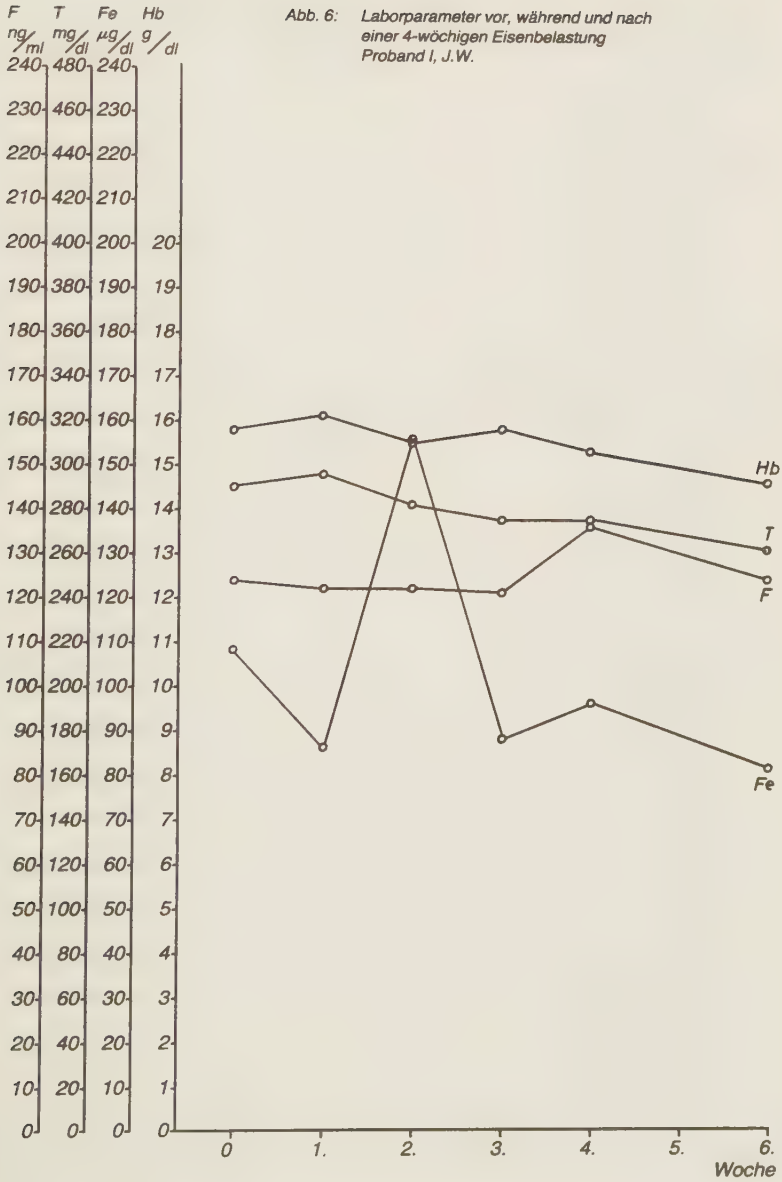


Abb. 6: *Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband I, J.W.*

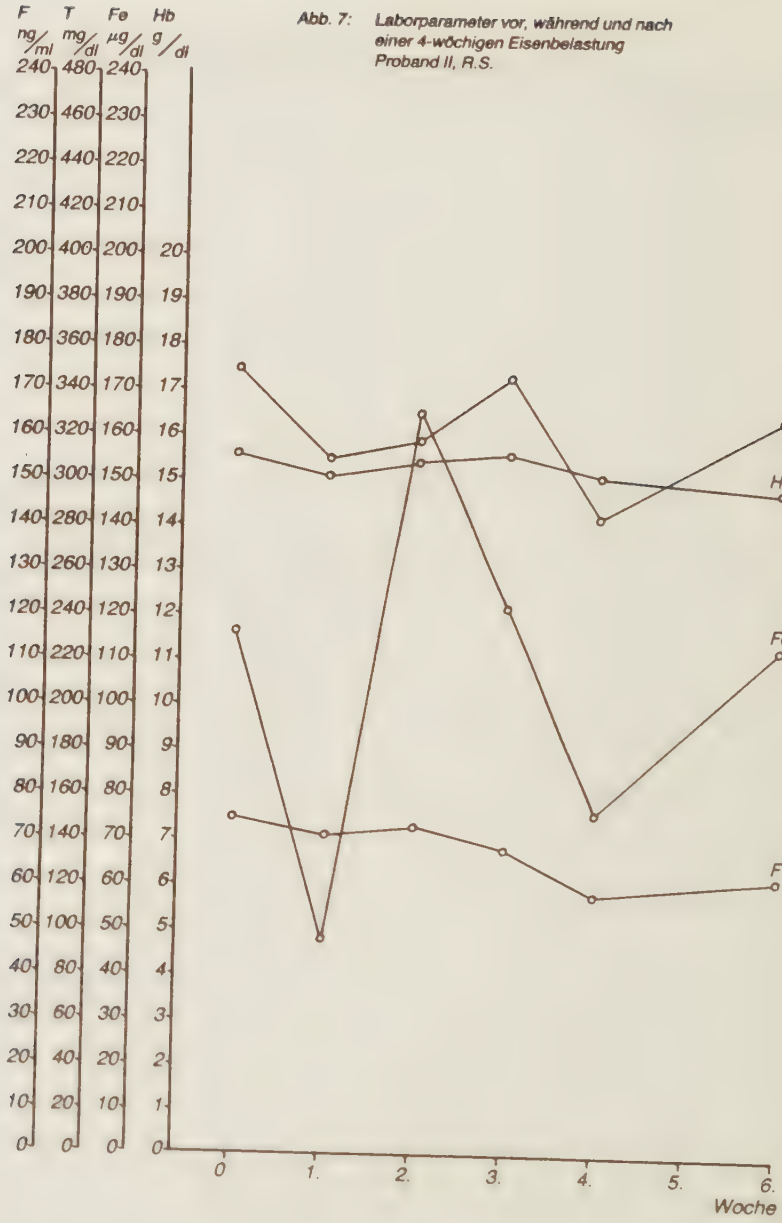


Abb. 7: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband II, R.S.

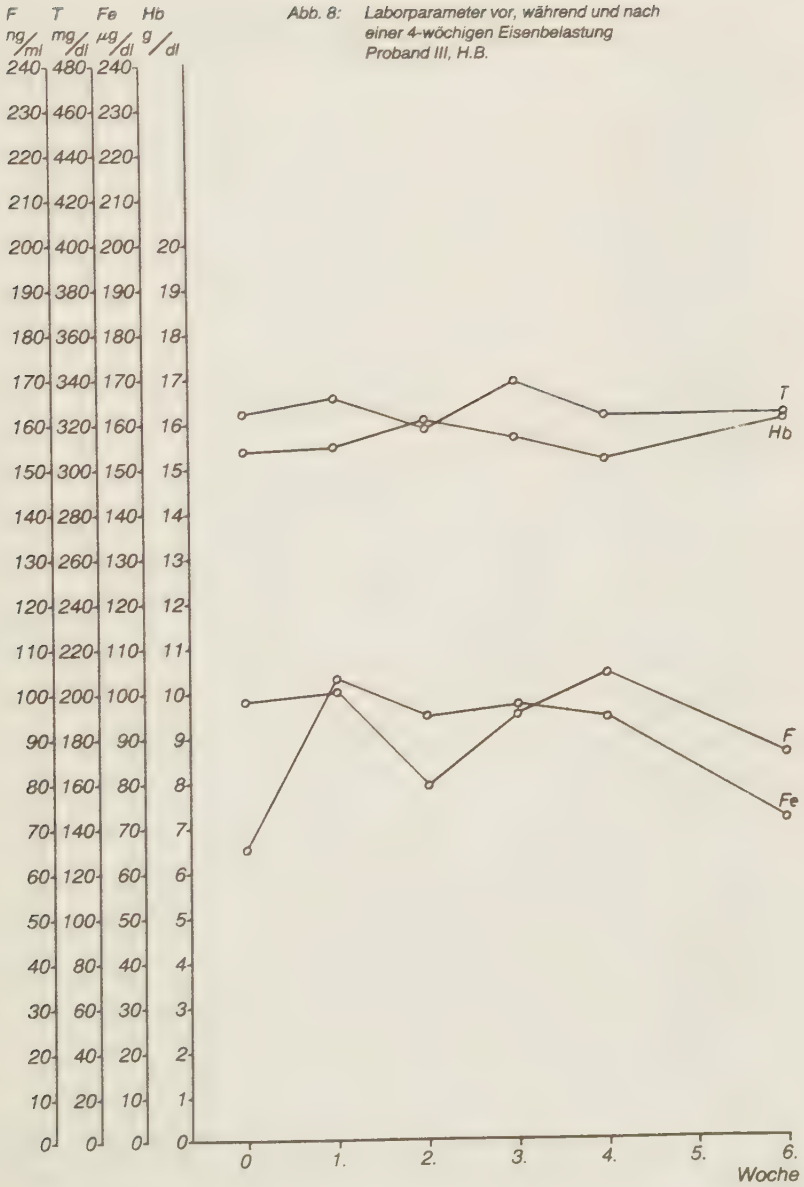


Abb. 8: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband III, H.B.

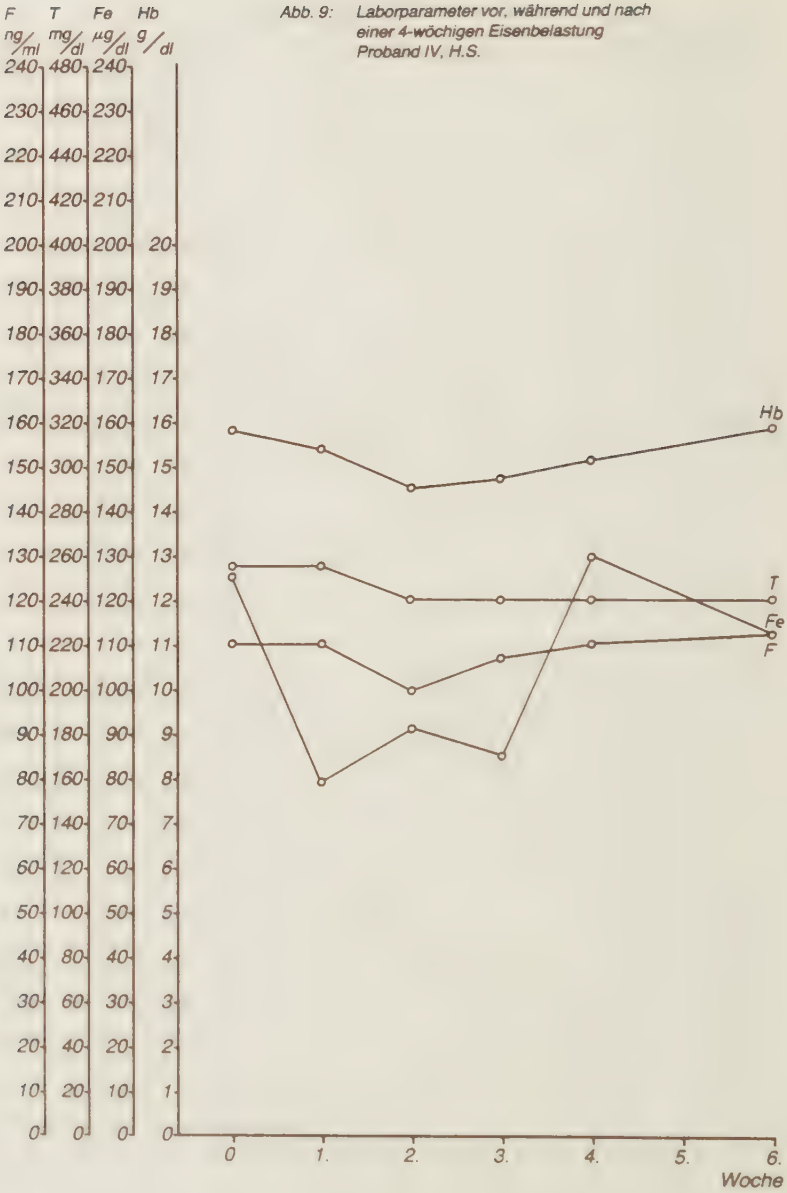


Abb. 9: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband IV, H.S.

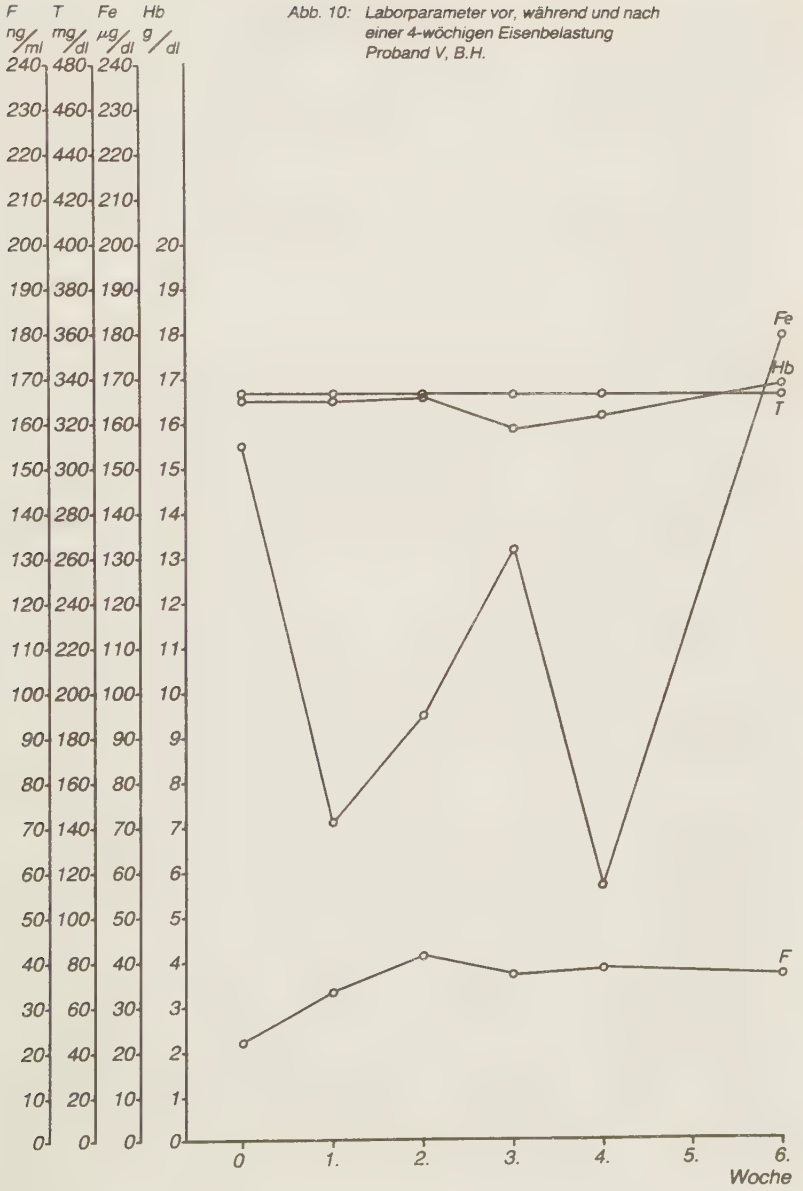


Abb. 10: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung
Proband V, B.H.

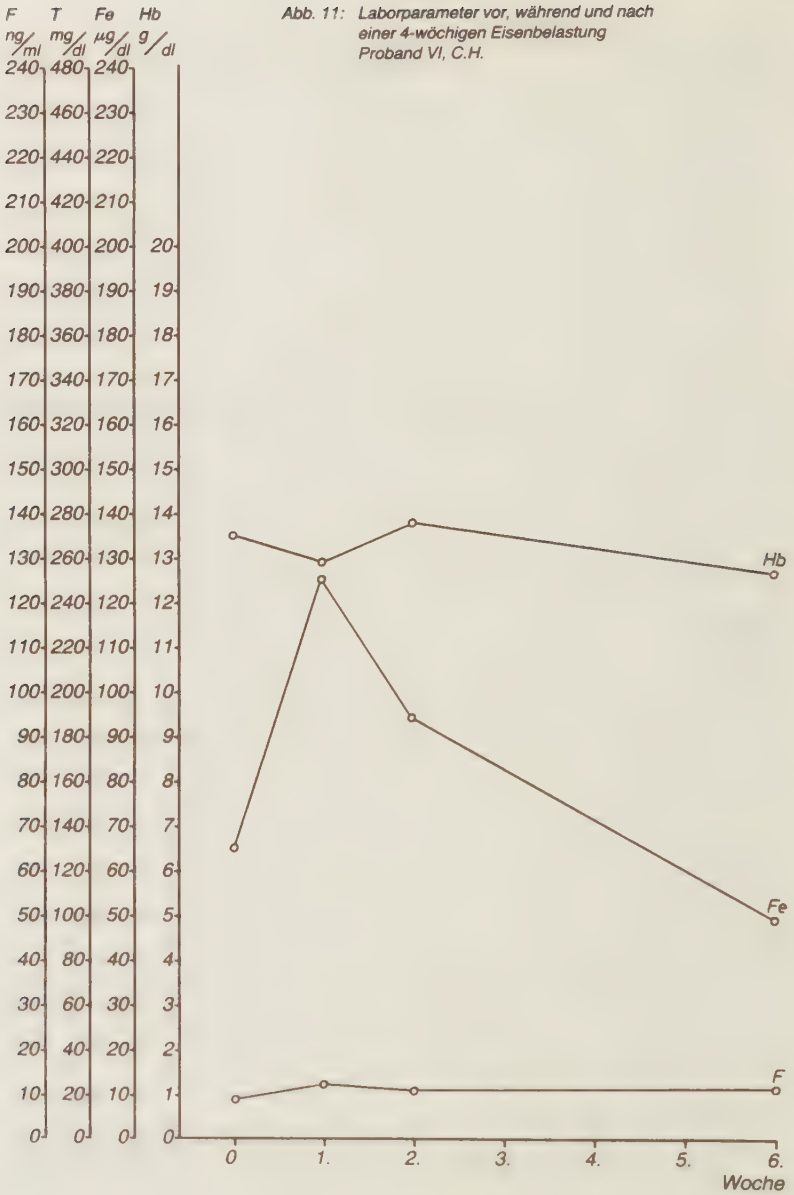


Abb. 11: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband VI, C.H.

4.2. Laborergebnisse der Eisenmangelprobanden

Bei beiden weiblichen Versuchspersonen dieser Gruppe handelt es sich wie schon unter I.2.3. erwähnt um Personen mit labormäßig bestätigten Zeichen eines latenten Eisenmangels.
Aufgrund der unterschiedlichen anamnestischen Angaben und Konzentrationsverläufe des Serumferritins unter der oralen Eisenbelastung werden die Resultate getrennt vorgestellt.

---Pb mit einem Blutverlust von ca. 600 ml vor ca. 3 Monaten (s. Tab. X und Abb. 12)

Bei dieser Versuchsperson wurde bei sonst normalen Laborparametern eine Serumeisenausgangskonzentration von 49 /ug% (Normgrenzen 60-180 /ug%) und eine Transferrinausgangskonzentration von 410 mg% (Normgrenzen 200-400 mg%) gemessen.
Die Erstbestimmung der Ferritinkonzentration lag mit 4,8 ng/ml wie erwartet deutlich im pathologischen Bereich (s.a. II.4.6.).
Aufgrund der oralen Eisenbelastung normalisierte sich erwartungsgemäß das Serumeisen unter den auch schon bei den Normalpersonen beschriebenen starken wöchentlichen Konzentrationsschwankungen.
Das Hämoglobin zeigte einen bis auf geringgradige Schwankungen kontinuierlichen Anstieg von 13,3 g% auf 14,3 g% nach der 4. Woche bzw. 14,2 g% nach dem 14-tägigen eisenfreien Intervall und damit insgesamt 6 Wochen an.
Die Transferrinkonzentration hatte sich nach 14-tägiger Eisenbelastung mit 376 mg% erstmalig normalisiert, fiel dann bis zur 4. Woche auf 303 mg%, um nach dem 14-tägigen eisenfreien Intervall bei 317 mg% zu liegen.

Die Ferritinkonzentration wies nach der ersten Woche der Eisenbelastung einen deutlichen Konzentrationsanstieg von 4,8 ng/ml bis 18,4 ng/ml auf und befand sich damit schon nach einer Woche im von uns später bestätigten Normalbereich bei gleichzeitig gemessener noch unveränderter Hämoglobinkonzentration und geringgradig unterhalb der Normgrenze liegendem Serumeisen (53 /ug%). Bis zum Ende der zweiten Woche zeichnete sich ein geringgradiger Abfall der Serumferritinkonzentration auf 15,8 ng/ml ab bei gleichzeitg normalisierter Fe - (101 /ug%) und Transferrin-Konzentration (376 mg%).
Die Bestimmungen der 3. Woche zeigten einen erneuten, deutlichen Konzentrationsabfall des Serumferritins auf 7,4 ng/ml bei einer Fe-Konzentration von 41 /ug% und einer Transferrinkonzentration von 296 mg%. Nach der vierten und letzten Woche der Eisenbelastung ergab die Konzentrationsmessung des Ferritins mit 14,2 ng/ml einen erneuten Anstieg auf den nahezu doppelten Wert der Vorwoche.
6 Wochen nach Beginn der Eisenbelastung und damit nach 14-tägigem eisenfreien Intervall lag die Ferritinkonzentration mit 7,0 ng/ml bei normalen Konzentrationen von Transferrin 317 mg%, Hämoglobin mit 14,3 g% und Serumeisen mit 151 /ug% erneut deutlich im Bereich des Ausgangswertes und damit im pathologischen Bereich.

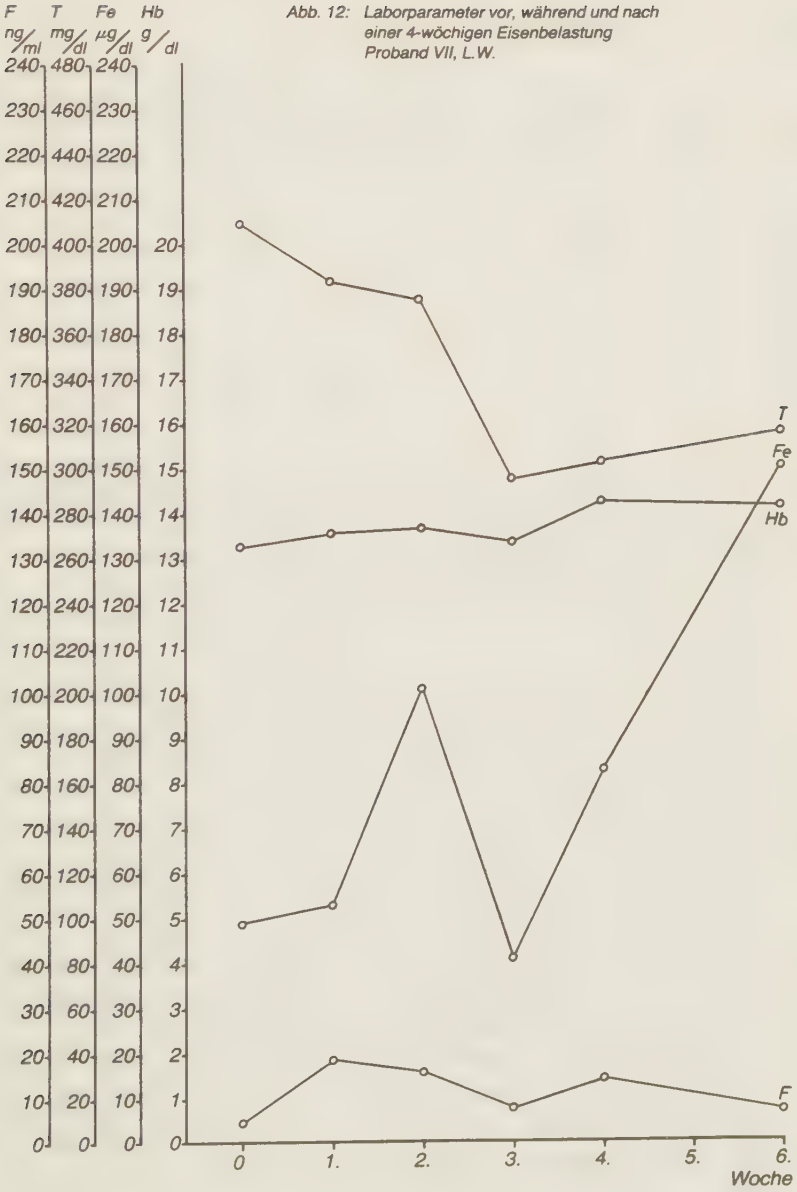


Abb. 12: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband VII, L.W.

Tabelle X
L.W.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1.Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6.Woche u.14.-täg.Interv.
Hb g%	13,3	13,6	13,7	13,4	14,3	14,2
Fe /ug%	49	53	101	41	83	151
Transf. mg%	410	384	376	296	303	317
Ferritin ng/ml	4,8	18,4	15,8	7,4	14,2	7
Ery Mill/ul	4,9	4,7	4,6	4,6	4,9	4,8

---Pb mit der in I.2.3. beschriebenen unklaren latenten Eisenmangelanämie (s. Abb. 13 und Tab. XI)

Bei der Erstuntersuchung der 22-Jährigen fand sich bei sonst im Normbereich liegenden Laborwerten ein mit 38 /ug% deutlich erniedrigtes Serumeisen (untere Normgrenze 60 /ug%).

Die Serumferritinkonzentration lag mit 34 ng/ml im sowohl von verschiedenen Autoren beschriebenen wie auch durch uns später bestätigten mittleren Normbereich dieser Altersgruppe. (s.Kap.II.4.6.)

Unter der nun folgenden 4-wöchigen Einnahme eines Eisen-II-sulfates ergaben sich bezüglich der Transferrin-, Hämoglobin- und Ferritinwerte keine wesentlichen Konzentrationsveränderungen.

Das Serumeisen zeigte jedoch bis zum Ende der 3. Eisenbelastungswoche einen Anstieg auf 88 /ug%, um dann bis zum Ende der Eisenbelastung wieder auf 78 /ug% abzufallen.Besonders bemerkenswert ist jedoch die nach dem 14-tägigen eisenfreien Intervall gemessene Serumeisenkonzentration von 35 /ug%, die damit erneut im Bereich des Ausgangswertes (37 /ug%) liegt.

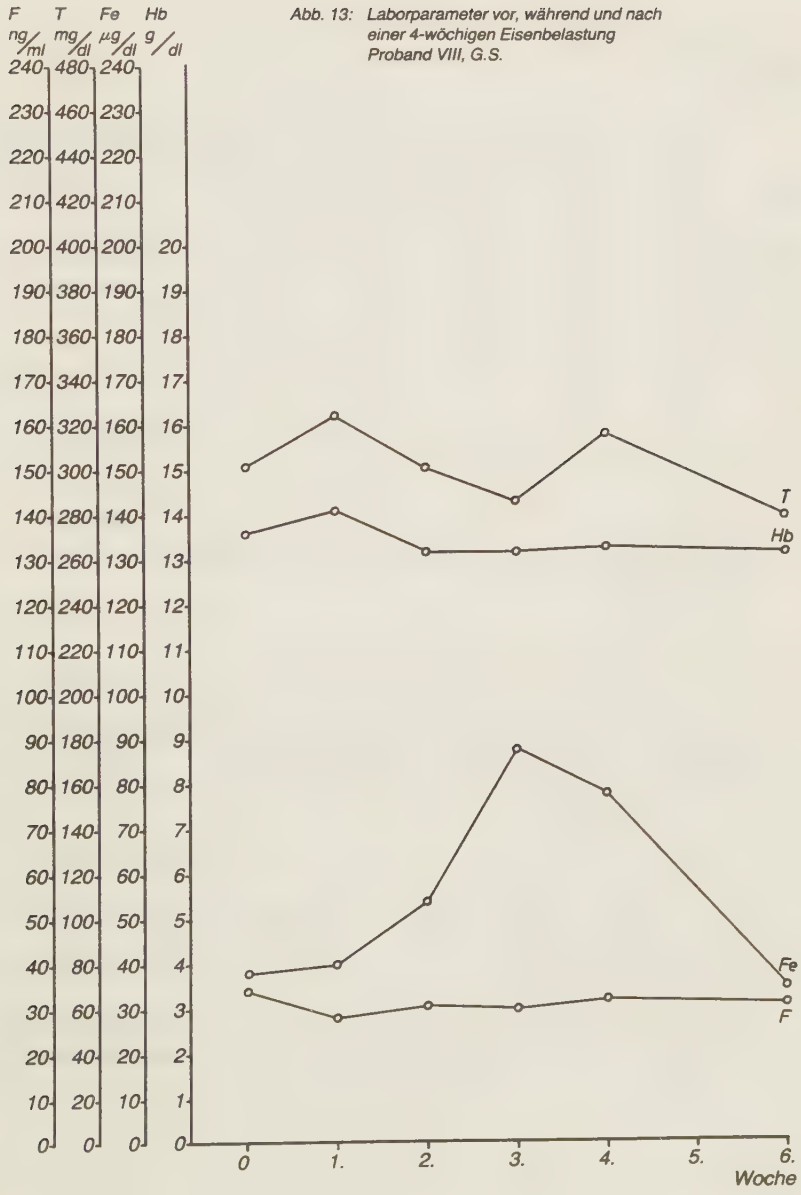


Abb. 13: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband VIII, G.S.

Tabelle XI
G.S.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6-Woche u.14-täg.Interv.
Hb g%	13,6	14,1	13,2	13,2	13,3	13,2
Fe /ug%	38	40	54	88	78	35
Transf. mg%	302	325	302	287	317	280
Ferritin ng/ml	34	28	30,5	30	32	31
Ery Mill/ul	4,7	4,8	4,5	4,5	4,7	4,6

4.3. Laborergebnisse der Probanden mit hormoneller Kontrazeption

(s. Tab. XII-XIII und Abb. 14 - 15)
Bei beiden weiblichen 23 und 24 Jahre alten Versuchspersonen dieser Gruppe zeigten sich bis auf die langjährige Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva (4-6 Jahre) anamnestisch keine Besonderheiten. Laborchemisch ergaben sich mit Ausnahme der Serumeisen- bzw. Transferrinkonzentration im Normbereich liegende Werte der Erstbestimmungen.
Die Serumeisen- und Transferrinkonzentrationen wiesen in jeweils einem Fall mit 243 /ug% bzw. 432 mg% deutlich erhöhte Ausgangswerte auf.
Unter der folgenden 4-wöchigen Eisenbelastung waren auch bei diesen beiden Personen ausgeprägte Serumeisenkonzentrationsschwankungen feststellbar.

Dabei waren die Schwankungen bei der Pb mit dem überhöhten Serumeisenausgangswert von 243 /ug% über Konzentrationen von 172 /ug% nach der 4. Woche, auf 74 /ug% nach der 6. Woche und damit nach 14-tägigem eisenfreien Intervall besonders auffallend.
Bei der zweiten weiblichen Versuchsperson schwankten die entsprechenden Serumeisenwerte von 107 /ug% über 176 /ug% auf 95 /ug% bis in den grenzwertigen Normalbereich.
Die Transferrinwerte schwankten mit Werten zwischen 390 - 415 mg% bzw. 432 - 407 mg% sowohl bei der einen als auch der anderen Versuchsperson im oberen Grenzwert - bis pathologischen Bereich.
Das Serumferritin zeigte bei beiden weiblichen Versuchspersonen während und nach der 4-wöchigen Eisenbelastung keine gravierenden Konzentrationsveränderungen.

Tabelle XII
B.S.

Konz.	Ausgangswerte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6.Woche u.14-täg.Interv.
Hb g%	14,6	14,0	13,3	14,4	14,6	14,3
Fe /ug%	243	117	169	217	172	74
Transf. mg%	390	398	382	390	415	415
Ferritin ng/ml	23,5	23	30	30	32	27
Ery Mill/ul	4,3	4,3	4,1	4,5	4,3	4,4

Tabelle XIII
G.H.

Konz.	Ausgangs-werte	nach der 1. Woche	nach der 2. Woche	nach der 3. Woche	nach der 4. Woche	nach der 6.Woche u.14-täg.Interv.
Hb g%	14,4	14,2	14,2	14,0	13,6	13,8
Fe /ug	107	137	125	111	176	95
Transf. mg%	432	407	390	409	407	407
Ferritin ng/ml	39	36	25	34,5	39	30
Ery Mill/ul	4,9	4,6	4,8	4,7	4,7	4,7

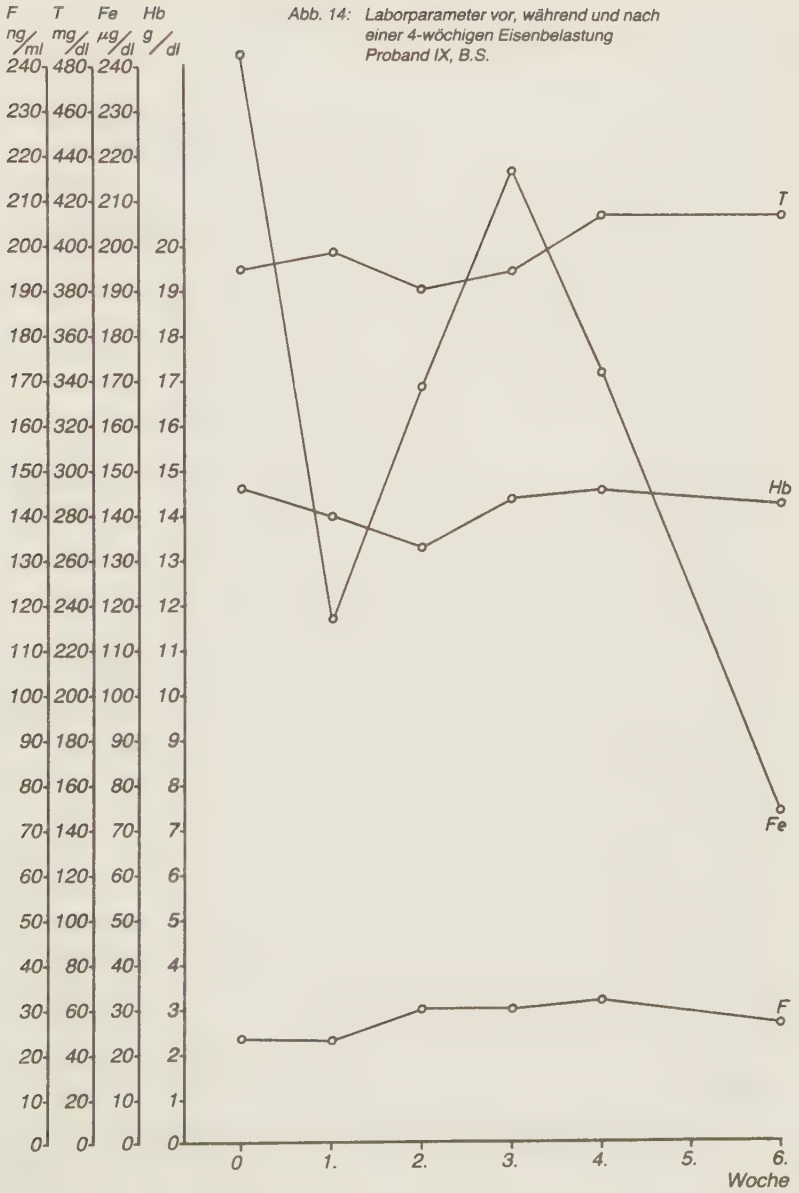


Abb. 14: Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband IX, B.S.

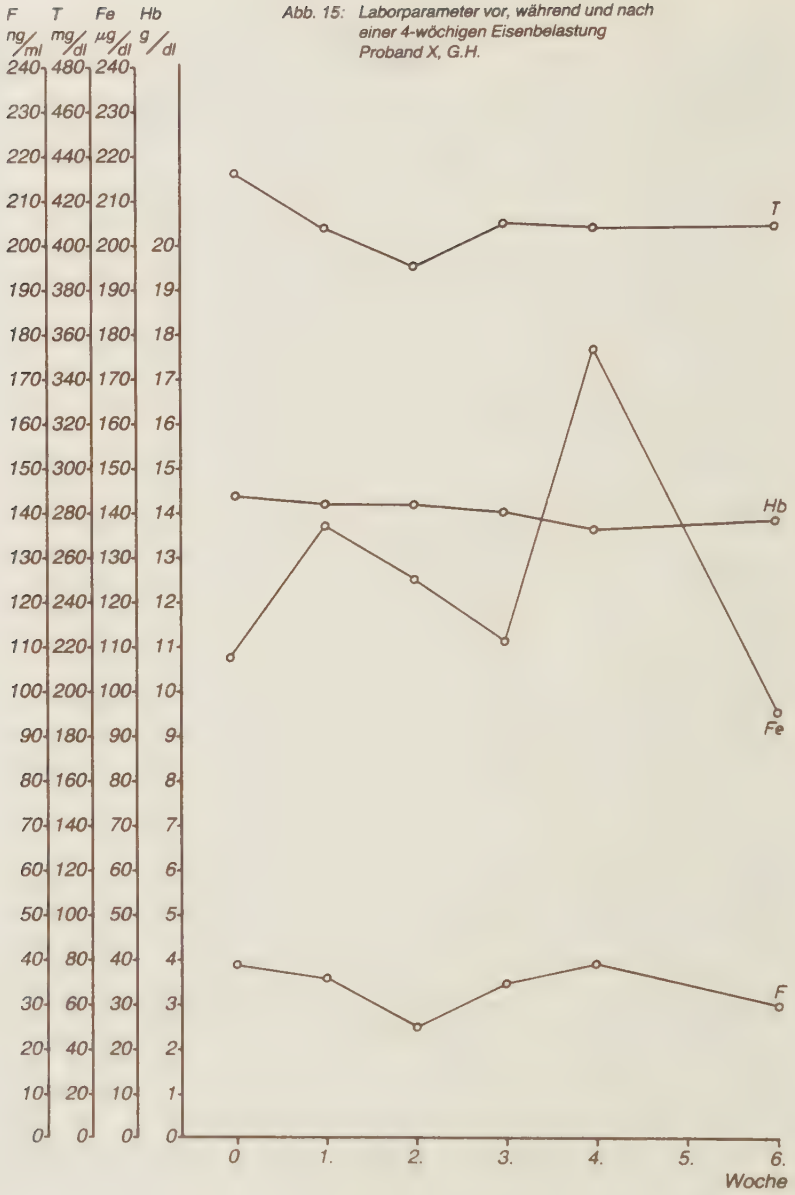


Abb. 15: *Laborparameter vor, während und nach einer 4-wöchigen Eisenbelastung Proband X, G.H.*

I. 5.0. DISKUSSION

5.1. Normalpersonen

Veröffentlichungen über vergleichbare Untersuchungen, in denen der Konzentrationsverlauf des Serumferritins während einer 4-wöchigen Eisenbelastung bei Normalpersonen beschrieben wird, sind uns nicht bekannt.
Die Ergebnisse unserer Untersuchung (s. I.4.1) zeigen jedoch, daß sich unter der 4-wöchigen Eisenbelastung kein signifikanter Anstieg der Serumferritinkonzentration ergibt, wenn sich der jeweilige Serumferritinausgangswert in den von uns und anderen Autoren gefundenen Normgrenzen bewegt (68).
Diese trotz durchgeführter Eisenbelastung für 6 Wochen mehr oder weniger stabilbleibende Serumferritinkonzentration, könnte als indirekte Bestätigung der von Dawkins et al (26) 1979 erhobenen Befunde gewertet werden. Auch er konnte am Verhalten der von Tag zu Tag und Woche zu Woche beobachteten Serumferritinkonzentration - seiner allerdings nicht mit Eisen belasteten Normalpersonen - keine gravierenden Veränderungen feststellen. Ebenfalls weitgehend unverändert blieben die meßbaren Konzentrationen des Hämoglobins, der Erythrocyten-Indices, des Transferrins - kein signifikanter Konzentrationsabfall- und letztendlich auch die des Serumeisens.
Diese weitgehende Konstanz der Serumferritinkonzentration würde dem von P.F. Hahn (46, 47) in den vierziger Jahren erstmals geprägten und später nach der Wiederentdeckung des Ferritins in der Darmmukosa von Granick als Granick'sche Hypothese erweiterten Begriff des Mucosablocks (43, 44) nicht widersprechen.
Die von P.F. Hahn beschriebene experimentelle Beobachtung an Hunden, daß die Resorption des Eisens durch eine vorausgehende Beladung des Mucosaepithels mit diesem Metall offenbar verringert werden kann, ist auch heute

noch in stärker modifizierter Form gültig.
Der irreführende Begriff des "Mucosablocks" sollte jedoch verlassen werden, weil das Transfersystem mit Hilfe von mucosagebundenem Transferrin zwar eine Adaptation der Fe-Resorption an den Bedarf des Organismus ermöglicht, jedoch keineswegs in der Lage ist, die Resorption von Eisen vollständig zu unterbinden.

Bei hohem Angebot besteht vielmehr die Möglichkeit einer Diffusion am gesättigten Transfersystem vorbei (37, 39, 35).
Unter extremen Bedingungen wird nicht nur die Kapazität des Transfersystems überschritten, sondern das Dünndarmepithel so schwer geschädigt bis zerstört, daß das zugeführte Eisen ungehindert ins Blut diffundieren kann (36).

Dadurch lassen sich die in der Literatur nach exzessiver Eisenzufuhr aufgetretenen Hämochromatosen und Intoxikationen erklären.
(Siderose der Bantuneger (10, 11, 12, 21), Kaschin-Beck'sche Krankheit (5, 62) und nach langandauernder Eisentherapie (19, 127).
Konzentration und Dauer bei der von uns durchgeführten Eisenbelastung waren offensichtlich so gering, daß es entweder zu keinen Diffusionsvorgängen gekommen ist, oder die durch diffuse Inkorporation aufgenommenen Eisenmengen so klein waren, daß sie bei der Ferritinbestimmung nicht ins Gewicht fielen.
Die starken Serumeisenkonzentrationsschwankungen erklären sich durch die zahlreichen, auf den Eisenhaushalt unter Eiseneinnahme einwirkenden Faktoren.

Gillmann (42) beschrieb schon 1959 die nur sehr begrenzte, unter kritischen Gesichtspunkten zu sehende Verwertbarkeit von Fe-Postresorptionskurven, auch bei weitgehend einheitlichem Einnahmemodus. Besondere Bedeutung kommt wohl folgenden Faktoren zu:

--- Menge des resorbierten Eisens
--- Verhältnis der Resorptionsmenge in der Zeiteinheit zur Abwanderungsmenge pro Zeiteinheit.

Die Einflußnahme dieser genannten Faktoren auf die Serumeisenkonzentration unterliegt offensichtlich deutlich individuell bedingten Schwankungen, so daß wir übereinstimmend mit Gillmann u.a. bei eisenbelasteten Normalpersonen ebenfalls erhebliche Variationen des Serumeisen-Kurvenverlaufes aufgrund der zahlreichen Beeinflussungsfaktoren beschreiben können.
Gesondert diskutiert werden müssen die Befunde der fünften männlichen Versuchsperson (s. Tab. VIII und Abb. 10), die auch schon unter I.4.1 getrennt aufgeführt wurden.
Auffallend bei dieser Versuchsperson ist der niedrige Serum-Ferritinausgangswert von 21 ng/ml, der damit außerhalb des später von uns erstellten verteilungsfreien Toleranzintervalles s.II.4.6. (36 ng/ml - 132 ng/ml für 20-29-jährige Männer) sowie auch außerhalb der von Kaltwasser (68) mit dem gleichen Assay erstellten 95%-Vertrauensgrenze 23 ng/ml - 397 ng/ml) liegt. Der unter der 4-wöchigen oralen Eisenbelastung einsetzende Konzentrationsanstieg des Serumferritins deutet bei sonst im Normbereich liegenden Begleitparametern deutlich auf einen vorher nicht bekannten prälatenten Eisenmangel (52) hin und bestätigt diesen auch im Nachhinein durch die Zunahme des Serumferritins unter Eisenzufuhr.

Bei allen anderen Normalpersonen ergaben sich ja bekanntlich keine gravierenden Konzentrationsveränderungen. Konnten noch während der laufenden oralen Eisenbelastung berechtigte Zweifel an der für den Füllungszustand der Eisenspeicher repräsentativen Aussagefähigkeit der meßbaren Serumferritinkonzentration geltend gemacht werden (s.a.I.5.2.), trifft dies für die 14 Tage nach Beendigung der Eisenbelastung gemessene Ferritinkonzentration von 37 ng/ml, die damit auch in dem von uns bestimmten verteilungsfreien Toleranzintervall liegt, nicht mehr zu.
Letztendlich bestätigte sich anhand dieses Falles die Serumferritinbestimmung als nützliche, den Patienten wenig belastende, da nicht invasive Methode, zum Ausschluß eines prälatenten Eisenmangels.
Die Vorteile gegenüber der Knochenmarkspunktion mit entsprechender Berliner-Blau-Färbung, des diagnostischen 59 Fe^{++} - Resorption-Gesamtkörper-Retentionstestes sowie der quantitativen Phlebotomie sind eindeutig erkennbar.

5.2. Probanden mit Eisenmangel

Aufgrund der unterschiedlichen anamnestischen Angaben sowie der unter 4-wöchiger Eisenbelastung differierenden Konzentrationsverläufe der in Abb. 12 und Abb. 13 dargestellten Laborparameter, werden die Befunde der beiden weiblichen Versuchspersonen dieser Gruppe getrennt diskutiert.

---Pb mit mit einem Blutverlust von ca. 600 ml vor 3 Monaten

Bei dieser weiblichen Versuchsperson fielen bei der Erstuntersuchung die durch die Blutspende zu erwartenden und von verschiedenen Autoren (8, 33, 51, 58, 75) schon beschriebenen Veränderungen, der von uns bestimmten, den Eisenhaushalt betreffenden Parameter auf. Der im Normbereich liegende Hämoglobinwert mit den jedoch pathologischen Serumeisen-, Transferrin- und Ferritinwerten (s. Tab. X u.Abb.12) spricht nach Hausmann et al (51, 52) für einen latenten Eisenmangel.

Die orale Eisenbelastung führte zu einem schon am Ende der 1. Woche deutlichen initialen Anstieg des Serumferritins wie er auch schon 1974 von Siimes et al (113) und später von Heinrich (57) 1978 beschrieben wurde. Allerdings fiel der von uns gemessene initiale Anstieg von 4,8 ng/ml auf 18,4 ng/ml weit weniger deutlich aus, als bei Siimes, der Konzentrationen von 60 - 400 ng/ml beschrieben hat. Ebenfalls vergleichbar ist der von Siimes in 3 von 5 Fällen beschriebene und auch von uns beobachtete Abfall der Serumferritinkonzentration nach der zweiten bis dritten Woche. Auffallend ist, daß schon nach 2 Wochen für das Serumeisen, Transferrin und auch Ferritin im Normalbereich liegende Werte gemessen wurden (s.a. Abb. 12 + Tab. X).Theoretisch könnten in diesem Fall die vorliegenden Normwerte wie von Heinrich beschrieben (57) zum vorzeitigen Abbruch der Eisensubstitutionstherapie führen, zumal bei der Versuchsperson ohnehin nur ein latenter Eisenmangel vorlag.

In der Praxis ist dieses Verhalten wie schon von Kaltwasser (74) geäußert wurde, jedoch relativ unwahrscheinlich.

Eine zuverlässige Beurteilung über die Verwendbarkeit der Serumferritinbestimmung als Kontrollparameter der oralen Eisenbelastung wie sie von Kaltwasser et al (76) propagiert wird, ist anhand der vorliegenden Einzelstudie sicherlich nicht möglich, jedoch muß die Zweckmäßigkeit dieser Bestimmungen in Anbetracht des initialen Anstiegs und des weiteren Konzentrationsverlaufes (s. Tab. X) in Frage gestellt werden, zumal sich 14 Tage nach Beendigung der Fe-Einnahme mit 7,0 ng/ml Serumferritin erneut ein deutlich erniedrigter (nach der 4. Woche noch 14,2 ng/ml), pathologischer Serumferritinwert nachweisen läßt. Ausgehend vom beschriebenen Fall können wir deshalb die von Heinrich (57) erhobene Forderung, daß mindestens 2-3 Wochen zwischen letzter oraler Eiseneinnahme und der diagnostischen Verwertbarkeit des Serumferitins liegen müssen, bestätigen. Der gesamte Verlauf der Laborparameter insbesondere auch der 14 Tage nach Beendigung der Eisentherapie gemessenen Werte, lassen den Schluß zu, daß es wie schon von Heinrich (59) und anderen Autoren beschrieben (25, 6) wurde, in der Regel erst zur Normalisierung des Hämoglobins, Serumeisens und Transferrins kommt, bevor die Eisenspeicher aufgefüllt werden. Die während der Eisenbelastung gemessenen höheren Ferritinwerte lassen eventuell auch auf eine kurzfristige Einspeicherung des absorbierten Eisens im Sinne eines "Durchlaufspeichers" mit relativ schneller Verwertung und daraus resultierender Normalisierung der anderen Parameter - in diesem Fall des Serumeisens und des Transferrins - schließen. Die etwa 14 Tage nach Beendigung der Eisentherapie bestimmten Werte stellen sich bis auf das erneut im pathologischen Bereich liegende Ferritin im Normbereich dar und unterstützen diese Theorie.

---Probandin mit der ungeklärten latenten Eisenmangelanämie

Die bei dieser 23-jährigen weiblichen Versuchsperson unter der oralen Eisenbelastung auftretenden alleinigen Veränderungen der Serumeisenkonzentration bei bemerkenswerter Konstanz der übrigen Laborparameter, ergeben zwar einen mehr oder weniger stetigen Anstieg der vormals pathologischen Serumeisenkonzentration, jedoch muß auch in diesem Fall davon ausgegangen werden, daß das Serumeisen, wie schon unter I.5.1. diskutiert, unter den vorliegenden Bedingungen kein adäquater Parameter zur Beurteilung des Eisenhaushaltes ist.
Die sich 2 Wochen nach Beendigung der Eisentherapie wieder im Ausgangs- und damit "path. Bereich" darstellende Serumeisenkonzentration bei gleichzeitig weitgehend fehlenden Veränderungen der ohnehin von Anfang an im Normbereich liegenden Werte des Ferritins und Transferrins, lassen vielmehr an die Möglichkeit denken, daß es sich bei der ansonsten gesunden Normalperson um eine Serumeisenkonzentration handeln könnte, die mit 38 /ug% noch als Normalwert zu beurteilen ist.
Weippl und Mitarbeiter (129) erstellten 1973 Serumeisennormalbereiche, die mit Werten für 503 untersuchte Männer 59 - 158 /ug% und für 105 untersuchte Frauen von 37 - 145 /ug% Serumeisen, durchaus diesen Schluß zu lassen. Besonders auch die Tatsache der während der gesamten Zeit der Eiseneinnahme und bei der dann auch nach 14 Tagen folgenden Abschlußuntersuchung nahezu konstanten Ferritinkonzentration bei weitgehendem Ausschluß sonstiger pathologischer Gegebenheiten, spricht für einen Normalwert, der nicht wie anfänglich auf einen Eisenmangel der Frau (55) zurückgeführt werden kann, sondern wahrscheinlich mit den schon von Vahlquist 1941 (124)

diskutierten hormonellen Geschlechtsdifferenzen zu erklären ist, da durch Eisenzufuhr -wie auch im vorliegenden Fall - keine Änderung der Differenz erreicht wurde (126). Verschiedene Einzelbefunde der letzten Jahre unterstützen diese Annahme (40, 100, 101).

In einer erheblichen Zahl von Veröffentlichungen über Serumeisen-Normalwerte wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden z.B. (121, 114) Wir selbst konnten zwar in diesem Einzelfall einen außergewöhnlich niedrigen Serumeisenwert bestätigen, fanden jedoch bei den Untersuchungen zur Bestimmung der altersabhängigen Serumferritin-Normalwerte innerhalb der für diese Untersuchung geforderten Serumeisen-Normgrenzen keinen signifikanten Geschlechtsunterschied (s. Tab. XIV und Tab.XV).

5.3. Probanden mit hormoneller Kontrazeption

Prinzipiell fand sich unter der 4-wöchigen Eisenbelastung bei beiden weiblichen 23 und 24 Jahre alten Versuchspersonen ein Konzentrationsverhalten der erfaßten Laborparameter, welches durchaus mit dem für die Normalpersonen beschriebenen Verhalten vergleichbar ist (s.a. I.4.1. und I.5.1.). So ergaben sich für die Hämoglobin-, Ferritin-, Erythrocyten und die allerdings überhöhten bzw. grenzwertigen Transferrin-Konzentrationen bis auf die methodisch bedingten Schwankungen keine gravierenden Abweichungen von den Ausgangswerten. Das Serumeisen zeigte die auch schon bei den anderen Versuchspersonen beobachteten und unter I.5.1. diskutierten teilweise ausgeprägten Konzentrationsschwankungen, die aufgrund der in einem Fall überhöhten,

pathologischen Ausgangskonzentration (243 /ug%) und im anderen Fall grenzwertig schwankenden Fe-Konzentration (bis zu 176 /ug%) deutlicher ausfallen, als bei den anderen Versuchspersonen.
Transferrin und Serumeisen fielen also weniger durch ihr Konzentrationsverhalten, als vielmehr durch ihre in jeweils einem Fall deutlich überhöhte und damit pathologische Ausgangskonzentration auf (s. Tab. XII und XIII). Diese überhöhten Werte sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die langjährige Einnahme der oralen Kontrazeptiva zurückzuführen.
Erste Angaben über den Einfluß der Geschlechtshormone auf den Eisenspiegel erfolgten schon 1937 von Heilmeyer und Plötner (55) (Geschlechtsdifferenz). Eine Serumeisenspiegelerhöhung unter Einnahme von Ovulationshemmern wurde zum ersten Mal 1965 von Seibold und Mitarbeitern (109) beschrieben.

Andere Autoren bestätigen diese Befunde (54, 131, 16, 55, 91). Wir selbst konnten bei den für die Erstellung der Ferritin-Normbereiche erforderlichen Untersuchungen in 5 weiteren Fällen pathologisch überhöhte Serumeisen-Konzentrationen bei gleichzeitig gesicherter Einnahme oraler Kontrazeptiva beobachten. In einem weiteren Fall lag die letzte Einnahme eines Ovulationshemmers bereits 3 Jahre zurück, so daß nach dem Ausschluß anderer Erkrankungen mit reaktiver Erhöhung der Serumeisenkonzentration die schon 1969 von Wilbert et al (131) erhobene Frage nach dauerhaften Veränderungen durch die jahrelange Einnahme der oralen Kontrazeptiva mit möglicherweise sekundären Organschäden, erneut zu diskutieren wäre.

In der Regel wird jedoch von Wilbert nach Absetzen der Ovulationshemmer eine Normalisierung der blutchemischen Werte im darauffolgenden zweiten und dritten Zyklus beschrieben.

Der bei der einen Versuchsperson 14 Tage nach Beendigung der oralen Eisenbelastung gemessene relativ niedrige Serumeisenwert von 74 /ug% (Ausgangswert: 243 /ug%), lässt sich auch unter Berücksichtigung der zahlreichen Beeinflussungsmöglichkeit des Serumeisens (s.I.5.1.) sehr wahrscheinlich doch auf die gleichzeitig stattfindende Menstruation sowie auf den damit abgesetzten Ovulationshemmer zurückführen. Fujino et al (40) beobachtete an sechs gesunden, keine orale Kontrazeptiva einnehmenden jungen Frauen, einen Abfall des Serumeisens um 32% zum Zeitpunkt der Menstruation mit einer auffallenden Korrelation zu den zyklischen Schwankungen der Östrogenaktivität.
Im Rahmen von Untersuchungen über die mögliche Bedeutung bzw. Beeinflussung weiterer, verschiedener Laborparameter durch Kontrazeptiva, waren mehreren Autoren ebenfalls überhöhte TIBC aufgefallen (16, 91, 54, 55).

Für das äquivalente Transferrin wurden diese Untersuchungsergebnisse von Horne et al (64) Kamyab, S. u. S.D. (77) sowie Wilbert et al (131) bestätigt. Wir selbst fanden im vorliegenden und weiteren vereinzelten Fällen ebenfalls überhöhte Transferrinwerte.
Diese durch die Einnahme von Ovulationshemmern hervorgerufenen Veränderungen im Serumeisen- und Transferrinhaushalt sind bisher nicht eindeutig geklärt.
Der durch die unwesentliche Verkürzung der Menstruationsdauer verminderte Blutverlust gibt dabei nach Loch (88) keine hinreichende Erklärung für die erhöhten Serumeisenspiegel.

Diskutiert werden Veränderungen in der Transportfunktion von Trägerproteinen in diesem Fall des Transferrins (131) sowie möglicherweise durch hormonell ausgelöste Enzyminduktion oder auch Enzymhemmung hervorgerufene abgewandelte Synthesemuster der Leber für einzelne Proteinfraktionen (131, 3).
Die in diesem Zusammenhang ebenfalls diskutierte Bedeutung der Beeinflussung von Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darm wie sie Prellwitz (110, 101) gefunden hat, ist noch ebenfalls weitgehend ungeklärt.Eine elevierende Wirkung von Kontrazeptiva auf die Serumferritinkonzentration konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Valberg (125) beschreibt in seiner Studie über den Eisenstatus der kanadischen Bevölkerung eine nicht signifikante Differenz zwischen entsprechenden Gruppen und hält deshalb eine Ergebnisbeeinflussung seiner Studie durch orale Kontrazeptiva für unwahrscheinlich.

Wir selbst konnten sowohl bei den beiden hier vorliegenden wie auch in den wenigen weiteren Fällen ebenfalls keine auffälligen Erhöhungen der Serumferritinkonzentration feststellen.

6.0. ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten an 5 weiblichen und 5 männlichen freiwilligen Versuchspersonen das Konzentrationsverhalten des Serumferritins sowie einiger Begleitparameter vor, während und nach einer mit einem handelsüblichen Fe^{++}-Präparat durchgeführten Eisenbelastung.
Aufgrund anamnestischer und laborchemischer Daten erfolgte eine Einteilung in 3 Gruppen.

Gruppe I 5 männliche Normalpersonen
Gruppe II 2 weibliche Probanden mit Zeichen eines latenten Eisenmangels
Gruppe III 2 weibliche Probanden mit Transferrin- bzw. Serumeisenveränderungen aufgrund langjähriger Einnahme von Kontrazeptiva.

Massive Unverträglichkeitserscheinungen führten bei einer weiteren weiblichen Versuchsperson zum vorzeitigen Abbruch der Eisenbelastung.
Bei den der Gruppe I zugeordneten Normalpersonen ergaben sich bei 4 Probanden während der 4-wöchigen Eisenbelastung bis auf ausgeprägte Schwankungen der Serumeisenkonzentration keine gravierenden Veränderungen sowohl des Serumferritins als auch anderer Laborparameter.

Die Serumferritinkonzentration der 5. "Normalperson" zeigte jedoch einen deutlichen Anstieg. In diesem Fall muß aufgrund des Serumferritinkonzentrationsverhaltens und des in Teil II von uns beschriebenen verteilungsfreien Toleranzintervalls für Männer zwischen 20-29 Jahren im Nachhinein die Diagnose eines vor der Eisenbelastung bestehenden prälatenten Eisenmangels gestellt werden.

In der Gruppe II der Eisenmangelprobanden erfolgte in einem Fall bei einer Blutspenderin unter der 4-wöchigen Eisenbelastung die Normalisierung der Serumeisen- und Transferrinkonzentration, ein Anstieg des Hämoglobins sowie eine initiale Erhöhung der Serumferritinkonzentration in den ersten 2 Wochen, die sich jedoch mit der endgültigen Normalisierung der Serumeisen- und Transferrinkonzentration wieder in den eindeutig pathologischen Bereich erniedrigte. 2 Wochen nach Beendigung der Eisenbelastung lag die Serumferritinkonzentration wieder im Bereich des deutlich erniedrigten Ausgangswertes. Eine zuverlässige Beurteilung der Körpereisenspeicher mit Hilfe des Ferritins ist offensichtlich erst 2 Wochen nach Abschluß einer Eisensubstitution möglich.

Im zweiten Fall, einer weiblichen Versuchsperson mit unklarer Eisenmangelanämie, zeigte sich während der gesamten Eisenbelastung eine bemerkenswerte Konstanz der Transferrin-, Hämoglobin- und Ferritinkonzentration. Das Serumeisen zeigte zwar einen Anstieg der Konzentration bis in den Normalbereich, lag jedoch 2 Wochen nach Beendigung der Eisenbelastung wieder im Bereich des als pathologisch angesehenen Ausgangswertes. Unter Berücksichtigung der anamnestisch angegebenen mehrfach erfolglos unternommenen Therapieversuche diesen angeblich "latenten Eisenmangelzustand" zu beseitigen, müßte in diesem Fall ein unterhalb der üblichen Normgrenzen liegender Normalwert diskutiert werden.
Bei beiden unter der Wirkung von Kontrazeptiva stehenden Probanden der Gruppe III fallen neben den weitgehend stabilen Hämoglobin- und Serumferritinwerten besonders

bei einer Versuchsperson extreme Schwankungen der Serumeisenwerte vom pathologischen bis in den Normalbereich auf. Die Transferrinwerte schwankten in beiden Fällen relativ geringgradig im oberen Grenzwert- bis pathologischen Bereich.

I I. T E I L

II.1.0. EINLEITUNG

1.1. Informationen zum II. Teil

Die in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung der Ferritinbestimmung im Serum bei bisher nur unzureichend untersuchter Altersabhängigkeit mit teilweise widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen sowie die grundsätzliche Frage mit welcher Legitimation die an einem jungen Normalkollektiv gefundenen Normalwertgrenzen mit Werten der doch zumeist älteren Patienten verglichen werden können, waren Anlaß für uns, im vorliegenden II. Teil, der gleichzeitig Hauptteil dieser Untersuchung ist, der Klärung dieser Frage nachzugehen. Wir untersuchten dazu 189 weibliche und männliche Personen im Alter zwischen 20,5 und 84 Jahren.

Bei der Erstellung dieses Normalkollektivs bestanden die Hauptschwierigkeiten im weitgehenden Ausschluß der teilweise schon im I. Teil der Untersuchung aufgezeigten zahlreichen verfälschenden Beeinflussungsmöglichkeiten sowohl des Eisenhaushaltes wie auch der laborchemischen Bestimmungsmethoden. Der labormäßige Ausschluß von manifest und latent vorhandenen Erkrankungen zur weitgehenden Absicherung der tatsächlichen "Normalität" der Probanden, sollte dabei in einer für die Versuchsperson noch zumutbaren Form erfolgen. Ein Unterfangen, daß mit steigendem Alter der Probanden zunehmend schwieriger wurde. So mußten, wie in II.2.1. beschrieben, von etwa 300 nach der Anamneseerhebung in Frage kommenden Versuchspersonen über ein Drittel nach weiterer laborchemischer Abklärung von den folgenden Untersuchungen ausgeschlossen werden. Da serienmäßig durchgeführte Sternalmarkpunktionen die für die Probanden zumutbare Belastungsgrenze überschritten und damit die gesamte Untersuchung in Frage gestellt hätten, verzichteten wir auf derartige invasive Untersuchungsmethoden.

Durch sorgfältige Anwendung der in II.3.0. beschriebenen Methoden erfolgte jedoch weitgehend der Ausschluß von Personen mit pathologischen Veränderungen des Eisenhaushaltes.

II.2.0. NORMALPERSONEN

2.1. Auswahlkriterien

Von den nach einer anamnestischen Befragung (s. Anhang) etwa 292 sich weitgehend gesund fühlenden Personen - nicht berücksichtigt wurden in dieser Zahl die in der Ambulanz untersuchten Personen - mußten nach der Erhebung relevanter labortechnischer Daten (Leukocyten, Erythrocyten, Erythrocyten-Indices, Hämoglobin, mind. ein Leberenzym, in der überwiegenden Anzahl der Fälle jedoch GOT und GPT, BKS, Serumeisen und Transferrin (TEBK)) etwa

28 Personen aufgrund pathologischer Leberwerte
19 Personen aufgrund eines zu hohen Serumeisens
20 Personen aufgrund eines zu niedrigen Serumeisens
15 Personen aufgrund einer pathologischen BKS
8 Personen aufgrund eines pathologischen kleinen Blutbildes
1 Person aufgrund eines zu hohen Kreatinins
2 Personen aufgrund eines zu hohen Nüchtern-BZ

und weitere 10 Personen aufgrund erst später bekannt gewordener anamnestischer Angaben von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden. Letztendlich verblieben für das Normalpersonenkollektiv 106 männliche und 83 weibliche Personen.

Bei den Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 60 Jahre und älter waren, wurden in der überwiegenden Zahl zusätzlich zu den oben angegebenen Laborparametern der Nüchternblutzucker, die Werte des Harnsedimentes und des Autoanalyzers (Kreatinin, Harnstoff, Ges.-Eiweiß, Albumin, Na und K) bestimmt. Ergänzend zu den anamnestischen Daten und den Laborparametern wurde ein großer Teil des hier vorliegenden Probandengutes noch einer körperlichen Untersuchung unterzogen.

2.2 Struktur der verschiedenen Altersklassen

Die nach dem Geschlecht getrennten in je 5 Altersklassen aufgeteilten Normalpersonen entstammen den verschiedensten Bereichen.

I. männliche Altersklasse 20.-29. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 25 Jahre

insgesamt 22 Personen
- 10 Studenten
- 8 Pers. aus dem Pers. ärztl. Dienst
- 3 Pers. aus der Ambulanz
- 1 Person aus der werkärztlichen Abteilung der Fa. Henkel KG (WÄA)

I. weibliche Altersklasse 20.-29. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 24 Jahre

insgesamt 20 Personen
- 5 Studentinnen
- 9 Pers. aus dem Pers. ärztl. Dienst
- 1 Person aus der Ambulanz
- 5 weitere Uni.-Angestellte

II. männliche Altersklasse 30.-39. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 35 Jahre

insgesamt 26 Personen
- 1 Student
- 3 Pers. aus dem Pers. ärztl. Dienst
- 8 Pers. aus der Ambulanz
- 13 Pers. aus der WÄA der Fa. Henkel
- 1 Uni.-Angestellter

II. weibliche Altersklasse 30.-39. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 34 Jahre

insgesamt 18 Personen
- 6 Pers. aus der Frauenklinik (F5)
- 2 Pers. aus der WÄA der Fa. Henkel
- 7 Pers. aus der Ambulanz
- 1 Person aus dem Pers. ärztl. Dienst
- 2 Uni.-Angestellte

III. männliche Altersklasse 40.-49. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 44 Jahre

insgesamt 21 Personen
- 8 Pers. aus der Ambulanz
- 12 Pers. aus der WÄA der Fa. Henkel
- 1 Person aus dem Pers. ärztl. Dienst

III. weibliche Altersklasse 40.-49. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 43 Jahre

insgesamt 17 Personen
- 4 Pers. aus der Frauenklinik (F5)
- 9 Pers. aus der WÄA der Fa. Henkel
- 2 Uni.-Angestellte
- 2 Pers. aus der Ambulanz

IV. männliche Altersklasse 50.-59. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 55 Jahre

insgesamt 18 Personen
- 12 Pers. aus der WÄA der Fa. Henkel
- 2 Pers. aus der Orthopädie (OK II)
- 2 Pers. aus der Urologie
- 2 Pers. aus der Ambulanz

IV. weibliche Altersklasse 50.-59. LJ, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 56 Jahre

insgesamt 10 Personen
- 4 Pers. aus der Frauenklinik (F5)
- 2 Pers. aus der Altentagesstätte Oberkassel
- 2 Pers. aus der Ambulanz
- 1 Person aus dem Pers. ärztl. Dienst
- 1 freiwillige Person

V. männliche Altersklasse 60 Jahre, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 71 Jahre

insgesamt 19 Personen
- 2 Pers. aus der WÄA der Fa. Henkel
- 9 Pers. aus der Augenklinik Krefeld
- 3 Pers. aus der Ambulanz
- 2 Pers. aus der Urologie
- 1 Person aus der Altentagesstätte Oberkassel
- 1 freiwillige Person
- 1 Pers. aus der Chirg. Krefeld (C9a)

V. weibliche Altersklasse 60 Jahre, mittleres Lebensalter der Gruppe ca. 70 Jahre

insgesamt 18 Personen
- 4 Pers. aus der Altentagesstätte Oberkassel
- 13 Pers. aus der Augenklinik Krefeld
- 1 freiwillige Person

2.3. Erfassungsbereiche und durchgeführte Untersuchungen

Die Probanden des vorliegenden Normalpersonenkollektivs wurden 12 verschiedenen Bereichen entnommen.

16 Studenten (-innen): sich gesund fühlende, anamnestisch unauffällige freiwillige Personen
- — Bestimmung der genannten Blut- bzw. Serumwerte
- — Anamnestische Daten

23 Normalpersonen aus dem Personalärztlichen Dienst (Leiterin: Frau Dr. Jaroschka) Personen, die zur Einstellungs-, bzw. Kontrolluntersuchung vorstellig wurden (teilweise auch stud. Hilfskräfte)
- — Anamnestische Daten
- — Blut- und Serumwerte
- — Harnwerte
- — körperliche Untersuchung

36 NP aus der Ambulanz der Medizinischen Klinik A (Direktor: Prof. Dr. Schneider) weitgehend gesunde Personen, die einmalig untersucht wurden bzw. zur regelmäßigen Untersuchung kommen
- — umfassende Blut- bzw.Serumwerte
- — Harnwerte
- — Anamnestische Daten
- — körperliche Untersuchung

51 NP aus der werkärztlichen Abteilung der Fa. Henkel KG
(Leiter: Dr. V. Mathies)
Pers., die neu eingestellt, kontrolliert bzw. "generaluntersucht" wurden
--- Anamnestische Daten
--- Blut- und Serumwerte
--- Harnwerte
--- körperliche Untersuchung

22 NP aus der Augenklinik der Städt. Krankenanstalten Krefeld
(Direktor: Prof. Dr. Niedermeier)
nahezu ausschließlich Katarakt- bzw. vereinzelt Glaukompatienten, die präoperativ untersucht wurden.
--- Anamnestische Daten
--- Blut- bzw. Serumparameter einschl. der Autoanalyzer-Werte
--- eingeschränkte körperliche Untersuchung
--- Harnwerte

14 NP aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. Beck)
Pat. mit benignen Mammabefunden, zum überwiegenden Teil jedoch Pat. mit Sterilisations- bzw. Refertilisierungswunsch
--- Anamnestische Daten
--- Blut- bzw. Serumwerte
--- Harnwerte
--- körperliche Untersuchung

7 NP aus der Altentagesstätte Oberkassel
(Leiterin: Soz.-Arb. Frau Helk)
sich gesund fühlende, freiwillige, noch rüstige Damen und Herren
--- Anamnestische Daten
--- Blut- bzw. Serumparameter

10 Universitätsangestellte
jüngere, gesunde, freiwillige NP
— Anamnestische Daten
— Blut und Serumwerte

4 NP aus den Urologischen Abteilungen der Universität Düsseldorf (Dir.: Prof. Dr. Dettmar) und der Städt. Krankenanstalten Krefeld (Dir.: Prof. Dr. Baumbusch)
Patienten mit unkomplizierten Prostataadenomen und Pat. mit Hydrocelen
— Anamnestische Daten
— Blut- bzw. Serumwerte
— Harnwerte
— körperliche Untersuchung

3 NP sich gesund fühlende, freiwillige ältere Pers.
— Anamnestische Daten
— Blut- bzw. Serumwerte

2 NP aus der Orthopädie der Universität Düsseldorf (Dir.: Prof.Dr. Schulitz)
Patienten mit unkomplizierten Coxarthrosen
— Anamnestische Daten
— Blut- bzw. Serumwerte
— körperliche Untersuchung

1 NP aus der Chirurgie der Städt. Krankenanstalten Krefeld
(Dir.: Prof. Dr. Schega)
Patient mit unkomplizierter Leistenhernie
— Anamnestische Daten
— Blut- bzw. Serumwerte
— Harnwerte
— körperliche Untersuchung

II.3.0. Methodik

Den zu untersuchenden, nüchternen Personen wurde zur Bestimmung folgender Laborwerte:

Leukozytenzahl
Erythrozytenzahl
Erythrozyten-Indices
Hämoglobin-Konzentration
Transaminasen-Konzentration
Serumeisen-Konzentration
Transferrin-Konzentration
Ferritin-Konzentration
Blutsenkung

jeweils etwa 30 ml Blut entnommen und in die laorüblichen Röhrchen eingefüllt.

Besonders bei den stationär behandelten Patienten konnte häufig auf die schon im Rahmen der Stationsroutine erstellten Laborwerte zurückgegriffen und diese auch als Vorinformation über die "Normalität" des Patienten genutzt werden.

Zu diesen mitverwerteten Bestimmungen gehören die Blutzucker-Konzentration, die Harnwerte und so zusätzliche Serumwerte wie die Konzentration des Kreatinins, Harnstoffs usw.

In diesen Fällen wurden nur ergänzende Laboruntersuchungen bzw. Blutentnahmen durchgeführt. (Blut für die Serumeisen-, Transferrin-, Ferritin und wenn erforderlich Transaminasen-Bestimmung)

3.1. Leukozytenzahlen und Erythrozytenzahlen sowie die Erythrozyten-Indices wurden entweder im Institut für Klinische Chemie (Leiter: Prof. Dr. Rick) der Universitätsklinik Düsseldorf oder im Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin (Leiter: Prof. Dr. Finger) der Städt. Krankenanstalten Krefeld bestimmt. Für die

dazu benutzten Autoanalyzer vom Typ Coulter Counter Modell S-Plus gelten folgende Normbereiche:

	für.männl. Np	für weibl. Np
Erythrozyten	4,5-6,3 Mill./µl	4,2-5,4 Mill./µl.
Hämoglobin	14 - 18 g%	12 - 16 g%
Hämatokrit	38 - 52 %	36 - 46 %
MCV	77 - 91 µ^3	77 - 91 µ^3
MCH	26 - 32 pg	26 - 32 pg
MCHC	32 - 36 g%	32 - 36 g%
Leukocyten	4.000-10.000/µl.	4.000-10.000/µl.

3.2. Die Transaminasen-Werte wurden sowohl in den Laboreinrichtungen der Universität Düsseldorf bzw. der Städt. Krankenanstalten Krefeld als auch im Labor des Werksärztlichen-Zentrums der Henkel KG Düsseldorf mit Hilfe optimierter Methoden bestimmt.

Normbereiche:

	für männl. NP	für weibl. NP
GPT	bis 23 U/l	bis 19 U/l
GOT	bis 17 U/l	bis 15 U/l

für die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, die fast ausschließlich im Labor des Werksärztlichen-Zentrums der Henkel KG bestimmt wurde

Gamma-GT	bis 28 U/l	bis 18 U/l

3.3. Die Serumeisenkonzentrationsbestimmungen erfolgten in den ersten 4 Altersklassen in den Laboreinrichtungen der Universität Düsseldorf, während die Bestimmungen für die V. Altersklasse zum überwiegenden Teil in den Laboratorien der Städt. Krankenanstalten Krefeld erfolgten.

Für die direkt, ohne Enteiweißung mit Bathophenantrolin-Disulfonat gemessenen Gesamtserumeisen-Konzentrationen (s.a. 103) ergeben sich folgende Normbereiche:
für die Düsseld.-Best. 60-180 /ug/100 ml Serum
für die Krefeld.-Best. 60-150 /ug/100 ml Serum
Um die bekannten Serumeisen-Tagesschwankungen (13, 66, 117, 121, 120, 122) gering zu halten und damit einen besseren Vergleich der Werte zu ermöglichen, wurde den Probanden das Blut jeweils morgens zwischen 7.30 Uhr und 9.30 Uhr entnommen. Dabei wurden zur Vermeidung falsch erhöhter Serumeisenwerte, die von Rick angegebenen Kautelen (103) (Nüchternheit, Einmalspritzen, Einmalkanülen, eisenfreie Röhrchen sowie begrenzte venöse Stauungszeiten) beachtet. Eine von ihm ebenfalls empfohlene Überprüfung der Einmalspritzen-, Röhrchen- und Kanülen-Charge wurde durch unterschiedliche Entnahmetechniken und Kanülen durchgeführt. Dazu wurden einer Versuchsperson etwa zur gleichen Zeit, am gleichen Arm, jeweils 8 ml Blut entnommen:

--- Entnahme durch 10 ml Einmalspritzen und 1,0 Kanüle durch Abziehen
Ergebnis: 80 /ug/100 ml
--- Entnahme mit 1,2 Flügelkanüle durch Abtropfen
Ergebnis: 84 /ug / 100 ml
--- Entnahme mit einer Braunüle ebenfalls durch Abtropfen
Ergebnis: 83 /ug/100 ml

Es ergaben sich offensichtlich keine auffälligen Abweichungen der einzelnen Werte voneinander.

3.4. Die Serumkonzentrationen des Transferrins (TEBK) wurden mit Hilfe der M-Partigen-Immundiffusionsplatten der Fa. E. Behring bestimmt.
Normbereich: 200 - 400 mg%.

3.5. Die Ferritinbestimmung erfolgte mit dem von der Fa. Ramco Laboratories Inc. Houston (Deutscher Vertrieb: Herm. Biermann, Med. Systeme) vertriebenen Ferritin-RIA, der nach dem Prinzip der nicht kompetitiven Bindung eines immunoradiometrischen Assays (IRMA) arbeitet und auf der durch Miles (94) modifizierten Methode von Addison (1) basiert.

Dabei handelt es sich um einen "two-site solid phase"-Assay vom "Sandwich-Typ". Das heißt, das Antigen, in diesem Fall das Ferritin des Patientenserums, bindet sich entsprechend der Serumkonzentration an einen im Überschuß zugegebenen Antikörper (Anti-Human-Ferritin), der fest auf eine Kunststoffkugel aufgebracht ist (solid-phase-Technik) (siehe auch Abb. 16). In einem zweiten Reaktionsschritt wird diesem Immunkomplex erneut ein diesmal jedoch mit J-125 radioaktiv markierter Antikörper zugesetzt, der sich wiederum an das durch die erste Immunreaktion fest an der Kunststoffkugel haftende Ferritin bindet. Dadurch entsteht ein Komplex aus Antikörper - Ferritin - Antikörper (J-125), der auch als "Sandwich" bezeichnet wird.

Nach beiden in den vorgeschriebenen Inkubationszeiten abgelaufenen Reaktionsschritten werden die Kugeln zur Entfernung von nicht gebundenem Antikörper mit Aqua dest. gewaschen.

Die Impulsraten des an den Kunststoffkugeln fest anhaftenden J-125 radioaktiv markierten Anti-Human-Ferritins werden danach in einem Bohrlochszintillationszähler gemessen. Mit der ermittelten Zählrate kann über eine gleichzeitig erstellte Eichkurve die Serumferritinkonzentration in ng / ml abgelesen werden.

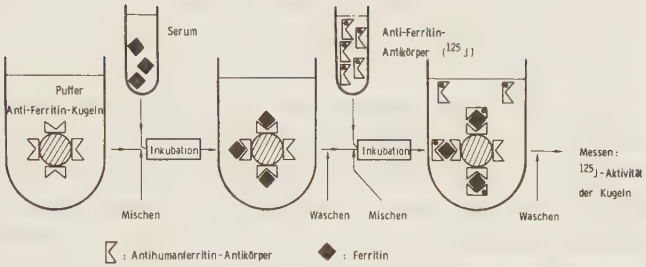


Abb. 16 Reaktionsprinzip der Serumferritinbestimmung mit einem "two-site solid phase" -Assay vom "Sandwich-Typ". (aus Werner und Kaltwasser (130)).

Der Ansatz und die Durchführung des Testes sowie die Auswertung der Ergebnisse erfolgte weitgehend nach den Arbeitsanleitungen der jeweiligen Kitbeilagen.
Im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen änderten sich diese in wenigen Punkten.
So erfolgte die Verdünnung der Patienten-, Standard- und Kontrollseren bei den ersten Bestimmungen (Anfang 1978) noch mit 950 µl Proben- und Verdünnungspuffer auf jeweils 50 µl Patientenserum (1:20), während sie bei den letzten Bestimmungen auf 1:21 geändert wurde (500 µl Verdünnungspuffer auf jeweils 25 µl Standard- bzw. Patienten- und Kontrollserum).

Die angebotene Möglichkeit nur 10 µl Standard- bzw. Patientenserum mit je 200 µl Pufferlösung zu verdünnen, wurde wegen der größeren Wahrscheinlichkeit von Pipettierfehlern nicht genutzt.

Die zwischen den Reaktionsschritten erforderlichen Inkubationen (s. Abb. 16) erfolgten bei allen Bestimmungen durch 2-stündiges Schütteln auf einem Horizontalschüttler bei Raumtemperatur. Zur Aktivitätsmessung des an den Kunststoffkugeln fest anhaftenden J-125 radioaktiv markierten Anti-Human-Ferritins diente der Bohrlochszintillationszähler der Fa. Frieseke und Höpfner GmbH, Erlangen, mit der Einstellung 35 keV für Gamma-Energie, bei einer Verstärkung von "grob" 40-fach und "fein" 6,40 und einer Zählzeit von 4 Minuten.
Der Diskriminator war auf eine untere Schwelle von 0,80 und eine obere Schwelle von 1,60 eingestellt. Die weitere Auswertung der gemessenen Zählraten erfolgte mit Hilfe des von der Firma Ramco Laboratories empfohlenen und für die manuelle Auswertung jedem Testbesteck beigefügten Logit-log-Papiers.
Auf diesem wurde mit Hilfe von mindestens drei während der Bestimmung mitgeführten Standardwerten (20,200 und 2000 ng/ml) die Eichkurve eingetragen, die durch das Logit-log-Papier bedingt eine Gerade ergibt.
Nach dem Assay-Begleittext der deutschen Vertriebsfirma Hermann Biermann, Medizinische Systeme GmbH, ist das Testbesteck angeblich so eingestellt, daß der 2000 ng/ml Standard etwa 80% der in diesem System maximal möglichen Bindung repräsentiert. Wir haben es jedoch weiterhin vorgezogen, die maximale Bindungskapazität den Angaben der Original-Kitbeilage der Firma Ramco-Laboratories entsprechend zu berechnen. Dabei wurden auch noch bei den letzten Bestimmungen im Januar 1981 maximale Bindungskapazitäten bis zu 87% gemessen.

Unter der Annahme einer maximalen Bindungskapazität von nur 80% wurden in solchen Fällen unnötige Abweichungen von der sonst problemlos zu erzielenden Linearität der Eichkurve beobachtet.
Ein Assay-Reagenziensatz erlaubt zusätzlich zur Bestimmung der mitzuführenden Standard- und Kontrollseren die Doppelbestimmung von ca. 57 Patientenseren bei einmaligem und ca. 2 x 25 Patientenseren bei zweimaligem Ansatz.Durch drei selbstgewonnene Kontrollseren mit im unteren, oberen sowie mittleren und damit linearen Teil der Standardkurve (s. Abb. 17) liegenden Ferritinkonzentrationen, erfolgte nicht nur die Kontrolle der jeweiligen Bestimmung, sondern auch die Überprüfung der Reproduzierbarkeit sowohl innerhalb einer Charge, als auch zwischen den benutzten unterschiedlichen Chargen von Assay-Reagenzien.
Für die innerhalb eines Assays an 2 Tagen mit je 25 Doppelbestimmungen mitgeführten Kontrollwerte ergaben sich bei einer Gesamtzahl von 7 verschiedenen Assay-Reagenzien folgende mittlere
Intra-Assay-Variationskoeffizienten:
für den mittleren Low-Wert (ca. 7,2 ng/ml) 8,3%
für den mittl. Medium-Wert (ca.57,3 ng/ml) 6,3%
für den mittl. High-Wert (ca.199,9 ng/ml) 7,5%

Zwischen 5 aufeinanderfolgenden Assays aus unterschiedlichen Chargen wurden folgende Inter-Assay-Variationskoeffizienten ermittelt:
für den mittleren Low-Wert (ca. 13,0 ng/ml)10,6%
für den mittl. Medium-Wert (ca. 51,1 ng/ml) 7,2%
für den mittl. High-Wert (ca.196,0 ng/ml) 6,4%

Damit unter- bzw. überschreiten diese Werte die in der deutschsprachigen Assaybeilage angegebenene Variationskoeffizienten nur unwesentlich.

Gelegentliche Schwankungen bis zu 15% im Low- und High-Wertbereich besonders zwischen zwei Assays aus unterschiedlichen Chargen wurden untersucherunabhängig in der Anfangszeit häufiger als in den letzten 2 Jahren der Normalwertbestimmung beobachtet.
Jedoch empfiehlt es sich auch heute noch, Meßreihen wie sie z.B. im Rahmen des 4-wöchigen Eisenbelastungsversuches (s. Teil I) durchgeführt wurden, mit Reagenzien aus einer Charge durchzuführen, um Artefakte im Kurvenverlauf durch die gelegentlich beobachteten größeren Inter-Assay-Varianzen zu vermeiden.

Die von verschiedenen Autoren (68, 45), (s. Assay-Beilage) durch die Kinetik eines "two-site solid phase"-Assays mögliche Ausbildung eines "high dose hook"-Effektes, konnte bei den vorliegenden Untersuchungen nicht beobachtet werden, da eine Doppelinterpretation nur bei Ferritinwerten in Konzentrationen über 1000 ng/ml möglich ist (s. Assay-Beilage) (s. Abb. 17).

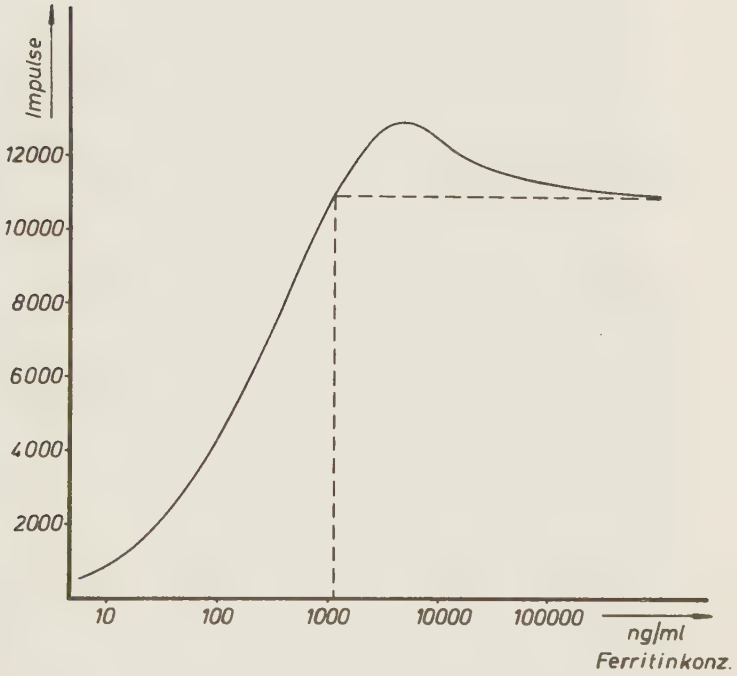


Abb. 17: "High dose hook" - Effekt bei einem "two-site solid phase" - Assay (aus der Assay-Beilage der deutschen Vertriebsfirma Herm. Biermann, Medizinische Systeme G.m.b.H)

3.6. Statistische Methoden

Aus den gemessenen Erythrozyten-, Hämoglobin-, GOT-, GPT-, Serumeisen-, Transferrin- und Ferritinkonzentrationen wurden für die jeweiligen Altersklassen die arithmetischen Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen erstellt (s. Tab. XIV und XV). Da aufgrund der von uns und anderen Autoren (68) gemessenen Serumferritinwerte keine Normalverteilung derselben beobachtet werden konnte und von anderen Autoren teilweise ausschließlich geometrische Mittelwerte angegeben werden, wurden der besseren Vergleichsmöglichkeiten wegen den arithmetischen Mittelwerten entsprechende geometrische Mittelwerte zur Seite gestellt.

Die statistische Abklärung der Abhängigkeit der Serumferritinwerte vom Alter erfolgte mit Hilfe der Spearman'schen Rangkorrelation und dem Mann-Withney-Test, einem auf den Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben basierenden Rangtest (106, 107). Während die Spearman'sche Rangkorrelation den globalen Alterstrend über alle Altersklassen hinweg testet, erfolgt mit dem Mann-Withney-Test eine Überprüfung auf mögliche signifikante Unterschiede bzw. auf Gleichheit zwischen den Werten der einzelnen dekadisch festgelegten Altersklassen. Nach Sachs (106, 107) weisen dabei Rangtestverfahren eine erstaunlicherweise relativ hohe asymptotische Effizienz zu anderen Testverfahren auf, deren Anwendungsmöglichkeiten sich auf weitgehend normalverteilte Kollektive beschränken.Die Überprüfung der berechneten Korrelationskoeffizienten nach Spearman auf Signifikanz gegen Null, erfolgte mit den in den wissenschaftlichen Tabellen, Documenta Geigy (27) angegebenen Signifikanzschranken.

Da auch durch das Logarithmieren der Serumferritinwerte eine nur unbefriedigende Normalverteilung erreicht werden konnte, wurden keine 2-s-Bereiche, sondern verteilungsfreie Toleranzintervalle berechnet, wie sie von Walther (128) beschrieben wurden.
Dazu wurden die bislang dekadisch aufgeteilten fünf Altersklassen zu drei Altersbereichen zusammengefasst:
1. Altersbereich 20-29 Jahre
2. Altersbereich 30-49 Jahre
3. Altersbereich 50-80 bzw. 84 Jahre.

Die Prüfung der Transferrin-Mittelwerte der I. und V. Altersklassen auf Gleichheit erfolgte mit dem t-Test (105, 106, 107).
Die fragliche negative Korrelation zwischen den mit zunehmendem Alter abfallenden Transferrin-Mittelwerten bei gleichzeitigem Ansteigen der Serumferritin-Mittelwerte, wurde ebenfalls mit der Spearman'schen Rangkorrelation untersucht.

II.4.0. RESULTATE

4.1. Erythrozytenzahlen- und Hämoglobinbestimmungen

Die für die verschiedenen Altersklassen ermittelten mittleren Erythrozytenzahlen und Hämoglobinkonzentrationen stellen sich sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Normalpersonen bis auf unwesentliche Schwankungen nahezu unverändert dar und lassen damit keine altersabhängigen Konzentrationsveränderungen erkennen (s.Tab. XIV, XV und Abb. 18).

Errechnete Mittelwerte für weibliche und männliche Normalpersonen aller Altersklassen ergeben jedoch mit 4,55 Mill. Erythrocyten/µl Blut und 13,8 g% Hämoglobin für Frauen bzw. 4,96 Mill. Erythrozyten /µl Blut und 15,5 g% Hämoglobin für Männer den erwarteten geschlechtsspezifischen Unterschied (103), wie er auch schon 1937 von Heilmeyer und Plötner (55) beschrieben wurde.

4.2. Transaminasen-Bestimmungen

Für die mittleren GPT-Werte, die bei den männlichen Probanden zwischen 11,5 - 13,3 U/l und bei den weiblichen Probanden zwischen 8,7 und 11,7 U/l schwanken, lassen sich ebenfalls mit zunehmendem Alter keine signifikanten Veränderungen erkennen.

Sowohl für die GPT- als auch für die GOT-Bestimmungen lassen sich mit Mittelwerten von 9,7 U/l bzw. 9,1 U/l bei Frauen und 12,2 U/l bzw. 11,1 U/l bei Männern einerseits die bekannt höheren mittleren GPT-Konzentrationen und andererseits die ebenfalls typische Geschlechtsdifferenz konstatieren.Während sich bei den GPT-Mittelwerten der einzelnen Altersklassen keine auffälligen Veränderungen mit zunehmendem Alter ergeben, zeigen die GOT-Mittelwerte sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter mittelgradig zunehmende Konzentrationen.

Bei der Bewertung ist allerdings die in den Altersklassen II - IV teilweise doch geringe Anzahl der GOT-Bestimmungen zu berücksichtigen, da wie schon erwähnt, nicht bei allen Probanden die GOT bestimmt worden ist. Vergleichbar sind jedoch die Mittelwerte der I. Altersklasse mit denen der V. Altersklasse (20 weibl. und 21 männl. NP bzw. 18 weibliche und 15 männliche NP) Ausgehend von den Werten der I. Altersklassen ergibt dieser Vergleich eine Zunahme der mittleren GOT-Konzentrationen bei Frauen um ca. 34,8% und bei Männern um ca. 29,9% (s.a.Tab. XIV und XV).

4.3. Transferrinbestimmungen (TEBK)

Bemerkenswert ist beim Vergleich der Mittelwerte, der zwar nur gering- bis mittelgradige aber doch kontinuierliche Abfall der Transferrin-Konzentrationen sowohl bei den männlichen (von 298,2 mg% auf 260 mg%) als auch bei den weiblichen Normalpersonen (von 286,7 mg% auf 259,3 mg%). Bei den Frauen liegt die mittlere Transferrin-Konzentration der V. Altersklasse 12,4%, bei den Männern ca. 9,6% unter den jeweils entsprechenden Ausgangswerten der I.Altersklasse (s.a. Tab. XIV und XV u. Abb. 18). Auffällige geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht festgestellt werden.

4.4. Serumeisenbestimmungen

Die Serumeisen-Mittelwerte der verschiedenen Altersklassen schwanken bei den weiblichen Normalpersonen mit Werten von 85,8 /ug% (V. Altersklasse) bis max. 115,9 /ug% (IV. Altersklasse) erheblich kräftiger, als die der männlichen Normalpersonen mit 105,8 /ug% (III. Altersklasse) und 119,7 /ug% (IV. Altersklasse).

Gravierende Geschlechtsunterschiede konnten in den Altersklassen I - IV nicht festgestellt werden. Während sich die mittlere Serumeisen-Konzentration bei den männlichen Probanden der V. Altersklasse mit 107,1 /ug% relativ unverändert darstellt, fällt jedoch bei der entsprechenden Serumeisenkonzentration der weiblichen Probanden mit 85,8 /ug% ein deutlich niedriger Wert auf. (s. Tab. XIV und XV sowie Abb. 18)

Die Serumeisen-Konzentrationswerte der V. Altersklasse liegen dabei bei den weiblichen Normalpersonen mit ca. 20% deutlich und bei den männlichen Normalpersonen mit 6,5% nahezu unverändert unter den jeweiligen Ausgangswerten der ersten Altersklassen.

4.5. Serumferritin-Bestimmung

Die aus den Serumferritin-Bestimmungen für die einzelnen Altersbereiche errechneten mittleren Konzentrationen ergeben für alle männlichen Altersklassen deutlich höhere Werte, als für die vergleichbaren weiblichen Altersklassen (s.Tab. XIV und XV).Außerdem zeichnet sich bei den männlichen Normalpersonen ausgehend von der mittleren Ferritin-Konzentration der I. Altersklasse (90,5 ng/ml bei 20-29 jährigen M.) bis zur II. Altersklasse (30-39 J.) ein Anstieg um ca. 28% auf eine mittlere Ferritin-Konzentration von ca. 115,8 ng/ml ab.
Die Bestimmungen für die III. und IV. Altersklasse ergaben mit Mittelwerten von 124,4 ng/ml und 132,6 ng/ml nur relativ geringgradig um 6,5 % bzw. 7,4% erhöhte Konzentrationen.
Bei den männlichen Personen der V. Altersklasse, die 60 Jahre und älter sind (mittleres Lebensalter ca. 71 Jahre), erhöht sich der arithmetische Mittelwert der

Serumferritin-Konzentration eindrucksvoll auf ca. 181,5 ng/ml (s. Tab. XV und Abb 18). Damit liegt diese um ca. 100,6% höher, als die der I. Altersklasse der 20 - 29-jährigen Männer.

Die Ergebnisse der Bestimmungen für die ersten 3 Altersklassen der weiblichen Normalpersonen ergeben mit 31,6 ng/ml, 36,7 ng/ml und 33,1 ng/ml (s. Tab. XIV und Abb. 18) keine signifikanten Unterschiede der Altersklassen - Mittelwerte zueinander und damit etwa gleichbleibende mittlere Ferritinkonzentrationen für Frauen im gebärfähigen Alter. Bei einem Durchschnittsalter von ca. 33,7 Jahren, ergibt sich damit für Frauen vom 20.-49. Lebensjahr eine mittlere Serumferritin-Konzentration von 33,8 ng/ml (arith. Mittelwert). Ausgesprochen deutlich fällt jedoch der Anstieg zum Serumferritin-Mittelwert der IV. Altersklasse (50.-59. LJ) (nicht mehr menstruierende Frauen) um ca. 102,2% auf 68,7 ng/ml aus.
Die Bestimmung der mittleren Serumferritin-Konzentration der V. Altersklasse (60-jährige Frauen mit einem mittl. Lebensalter von ca. 70 Jahren) zeigt mit einem weiteren Anstieg auf 97,8 ng/ml (etwa 189,3 % des Wertes der Frauen im gebärfähigen Alter) ebenfalls eine deutliche Altersabhängigkeit der mittleren Serumferritin-Konzentration.
Bemerkenswert ist es, daß es trotz des deutlichen, auch bei den nicht mehr menstruierenden Frauen altersabhängigen Anstiegs, jedoch nicht - wie bisher vielfach angenommen wird (s.a.II.5.0)- zu einem Ausgleich des Mittelwertes mit dem der entsprechenden männlichen Altersgruppe kommt. Es besteht vielmehr auch im höheren Lebensalter ein deutlicher Geschlechtsunterschied.

Alters-klasse	Durchschnittsalter	Ery Mill/µl	Hb mg%	GOT U/l	GPT U/l	Fe µg%	Transf. mg%	Ferritin ng/ml	Ferritin geometr. Mittel
I 20 Personen 20.-29. LJ.	24,0 s: 2,4	4,59 s:0,25	14,0 s:0,6	8,0 s:1,7	8,7 s:3,3	107,2 s:25,3	298,2 s: 59,2	31,6 s:17,8	27,9
II 18 Personen 30.-39. LJ.	33,7 s:2,9	4,52 s:0,33	13,7 s:0,7	8,2 s:2,0	8,8 s:2,5	114,6 s:35,1	286,5 s:35,5	36,7 s:21,2	31,6
III 17 Personen 40.-49. LJ.	43,4 s:2,7	4,54 s:0,32	13,9 s:0,8	9,0 s:1,6	10,8 s:4,1	110,0 s:30,9	284,0 s:41,9	33,1 s:13,5	30,5
IV 10 Personen 50.-59. LJ.	56,2 s:2,2	4,63 s:0,32	13,8 s:0,8	9,6 s:2,8	11,7 s:4,1	115,9 s:23,3	281,5 s:34,6	68,7 s:26,4	64,3
V 18 Personen ≥ 60 Jahre	70,4 s:5,0	4,49 s:0,34	13,7 s:1,0	10,7 s:2,0	8,5 s:3,2	85,8 s:17,0	260,0 s:31,2	97,8 s:50,1	85,3

Tabelle XIV. Laborparameter und ihre arithmetischen Mittelwerte sowie geometrischer

Alters-klasse	Durch-schnitts-alter	Ery Mill/µl	Hb mg%	GOT U/l	GPT U/l	Fe µg%	Transf mg%	Ferritin ng/ml	Ferritin geometr. Mittel
I 22 Personen 20.-29. LJ.	25,0 s:2,2	5,04 s:0,31	15,7 s:0,9	10,5 s:2,6	11,5 s:3,1	114,6 s:35,2	286,7 s:25,8	90,5 s:26,7	86,2
II 26 Personen 30.-39. LJ.	35,1 s:2,8	4,97 s:0,30	15,7 s:0,8	10,7 s:2,7	12,5 s:4,3	114,1 s:29,4	282,5 s:24,1	115,8 s:64,5	99,4
III 21 Personen 40.-49. LJ.	44,4 s:2,4	4,94 s:0,27	15,4 s:0,8	9,6 s:2,1	12,4 s:4,4	105,8 s:25,3	282,2 s:37,6	124,4 s:72,6	102,8
IV 18 Personen 50.-59. LJ.	54,8 s:3,2	4,89 s:0,33	15,4 s:0,7	11,2 s:2,7	13,3 s:5,0	119,7 s:33,1	269,9 s:36,9	132,6 s:67,8	116,3
V 19 Personen ≥60 Jahre	71,4 s:6,4	4,97 s:0,33	15,6 s:0,8	13,6 s:5,8	11,4 s:3,1	107,1 s:29,4	259,3 s:34,4	181,5 s:106,8	155,7

Tabelle XV. Laborparameter und ihre arithmetischen Mittelwerte sowie geometrischer Serumferritin-Mittelwert männlicher Normalpersonen.

Altersabhängigkeit von Transferrin, Ferritin, Hämoglobin + Serumeise

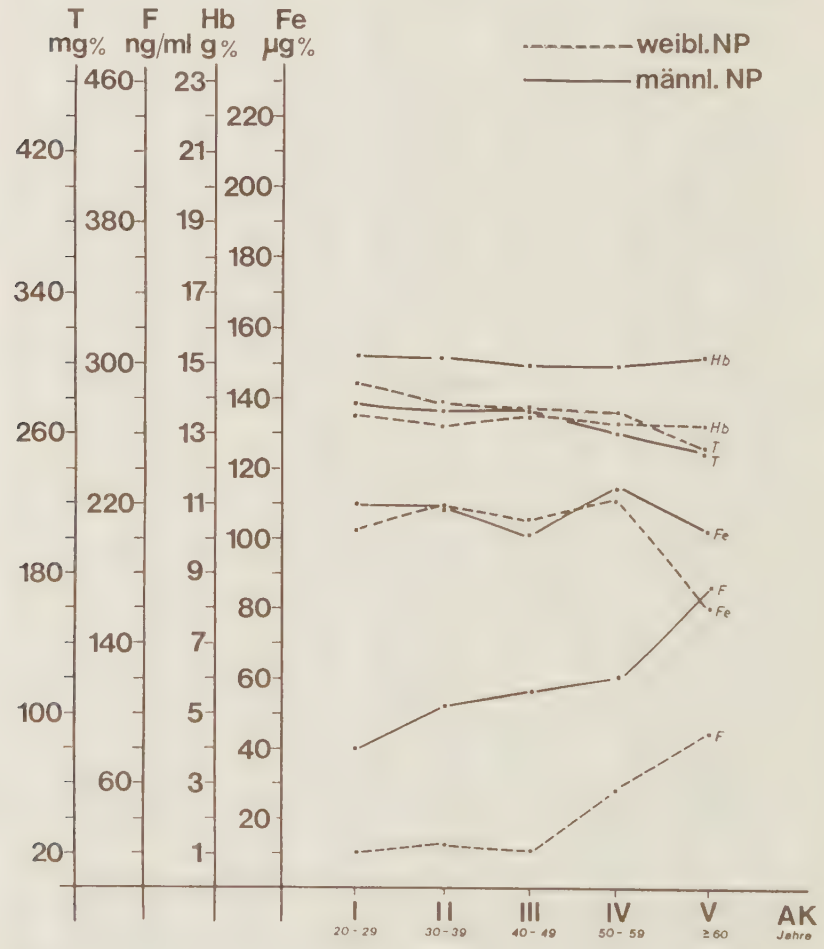


Abb. 18

4.6. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Nach der Bestimmung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (globaler Alterstrend) gilt für die Ferritinwerte weiblicher Normalpersonen:

--- Mit zunehmendem Alter erfolgt bei einem Korrelationskoeffizienten von $r_s = 0{,}6024$ ($p < 0{,}001$) eine signifikante Zunahme der Serumferritinkonzentration.

Die Durchführung des Mann-Withney-Testes (Altersklassenprüfung) ergab:

--- keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der Altersklasse I, II und III.

--- einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersklassen III und IV (hochsignifikant mit einem $p < 0{,}0001$)

--- keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersklassen IV und V, bei einem allerdings grenzwertigen Befund nach Mann-Withney. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ergibt jedoch auch für diesen Altersbereich der 50-80-jährigen weiblichen Normalpersonen mit einem $r_s = 0{,}382$ bei einem $p < 0{,}05$ eine zunehmende Tendenz der Serumferritinkonzentration.

--- einen hochsignifikanten Unterschied der Werte zwischen den Altersklassen I und V ($p < 0{,}0001$)

Für die verteilungsfreien Toleranzintervalle weiblicher Normalpersonen (s. Abb. 19) ergeben sich den drei Altersbereichen entsprechend folgende Werte:

I. Altersbereich : 20 - 29 Jahre, n = 20
$\bar{x}$ = 31,6 ng/ml (arithm. Mittelwert)
x_G = 27,9 ng/ml (geometr.Mittelwert)
Im verteilungsfreien Toleranzintervall von 9,4 ng/ml-73 ng/ml liegen 90,5% der Werte.

II. Altersbereich: 30 - 49 Jahre, n = 35
$\bar{x}$ = 35,0 ng/ml
x_G = 31,0 ng/ml
Im verteilungsfreien Toleranzintervall von 10,0 ng/ml-85 ng/ml liegen 88,9% der Werte.

III. Altersbereich: 50 - 80 Jahre , n = 28
$\bar{x}$ = 87,4 ng/ml
x_G = 77,1 ng/ml
Im verteilungsfreien Toleranzintervall von 22,0 ng/ml-222 ng/ml liegen 93,1% der Werte.

Nach der Durchführung des Mann-Withney-Testes ergibt sich zwischen den Werten der Altersbereiche I und II kein signifikanter Unterschied.
Ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) ergibt sich jedoch zwischen den jeweiligen Werten der Altersbereiche I und III sowie II und III.

Nach dem t-Test gilt für die Transferrin-Werte der weiblichen Normalpersonen:

--- der Mittelwert der I. Altersklasse ist signifikant größer, als der Mittelwert der V. Altersklasse ($\alpha = 0{,}05$).

--- Zwischen den mit zunehmendem Alter ansteigenden Serumferritinwerten und den entsprechenden Transferrin-Werten liegt nach Bestimmung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten eine mit $r_s = -0{,}404$ ($2\alpha < 0{,}001$) negative Korrelation vor. Daraus folgt ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den mit dem Alter zunehmenden Serumferritinwerten und den gleichermaßen abnehmenden Transferrin-Werten.

Für die Ferritinwerte der männlichen Normalpersonen gilt nach der Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (globaler Alterstrend):
Mit zunehmendem Alter erfolgt eine signifikante Zunahme der Serumferritinkonzentrationen ($r_s = 0{,}30$, $p < 0{,}01$).

Die Durchführung des Mann-Withney-Testes (Altersklassenprüfung) ergab:

--- wie bei den weiblichen Normalpersonen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der Altersklassen I, II und III.

--- keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der Altersklassen IV und V.

--- einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der I. und IV. Altersklasse ($p < 0{,}025$)

--- einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Werten der Altersklassen I und V ($p < 0{,}001$)

--- zwischen den weiblichen und männlichen Werten der V. Altersklasse besteht ein deutlich signifikanter Unterschied mit einem $p < 0{,}005$)

Für die männlichen Normalpersonen ergeben sich den drei Altersbereichen I - III entsprechend folgende verteilungsfreien Toleranzintervalle (s. Abb. 20):

I. Altersbereich: 20 - 29 Jahre, n = 22
$\bar{x}$ = 90,5 ng/ml (arithm. Mittelwert)
x_G = 86,2 ng/ml (geometr.Mittelwert)
Im verteilungsfreien Toleranzintervall von 36 ng/ml - 132 ng/ml liegen 91,3% der Werte.

II. Altersbereich: 30 - 49 Jahre, n = 47
$\bar{x}$ = 119,7 ng/ml
x_G = 100,9 ng/ml
Im verteilungsfreien Toleranzintervall von 35 ng/ml - 235 ng/ml liegen 87,5% der Werte.

III. Altersbereich: 50 - 84 Jahre, n = 37
$\bar{x}$ = 157,7 ng/ml
x_G = 135,1 ng/ml
Im verteilungsfreien Toleranzintervall von 50 ng/ml - 316 ng/ml liegen 89,5% der Werte.

Nach der Durchführung des Mann-Withney-Testes gilt:
Die Werte der Altersbereiche I und II unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.
Die Werte des II. Altersbereiches unterscheiden sich mit einem $p < 0,05$ signifikant von denen des III. Altersbereiches. Zwischen den Werten der Altersbereiche I und III ergibt sich mit einem $p = 0,001$ ein hoch signifikanter Unterschied.

Nach dem t-Test gilt für die Transferrin-Werte der männlichen Normalpersonen:

--- der Transferrin-Mittelwert der I. Altersklasse ist signifikant größer als der Mittelwert der V. Altersklasse ($\alpha = 0,05$).

--- Wie bei den weiblichen Normalpersonen besteht auch bei den männlichen Normalpersonen nach der Spearman'schen Rangkorrelation eine negative Korrelation zwischen den zunehmenden Serumferritin- und abnehmenden Transferrinwerten ($r_s = - 0,349$, $2\alpha = 0,01$).

Abb. 19: Ferritinwerte weiblicher Normalpersonen im Alter von 20,5 bis 80 Jahren mit ihren verteilungsfreien Toleranzintervallen.

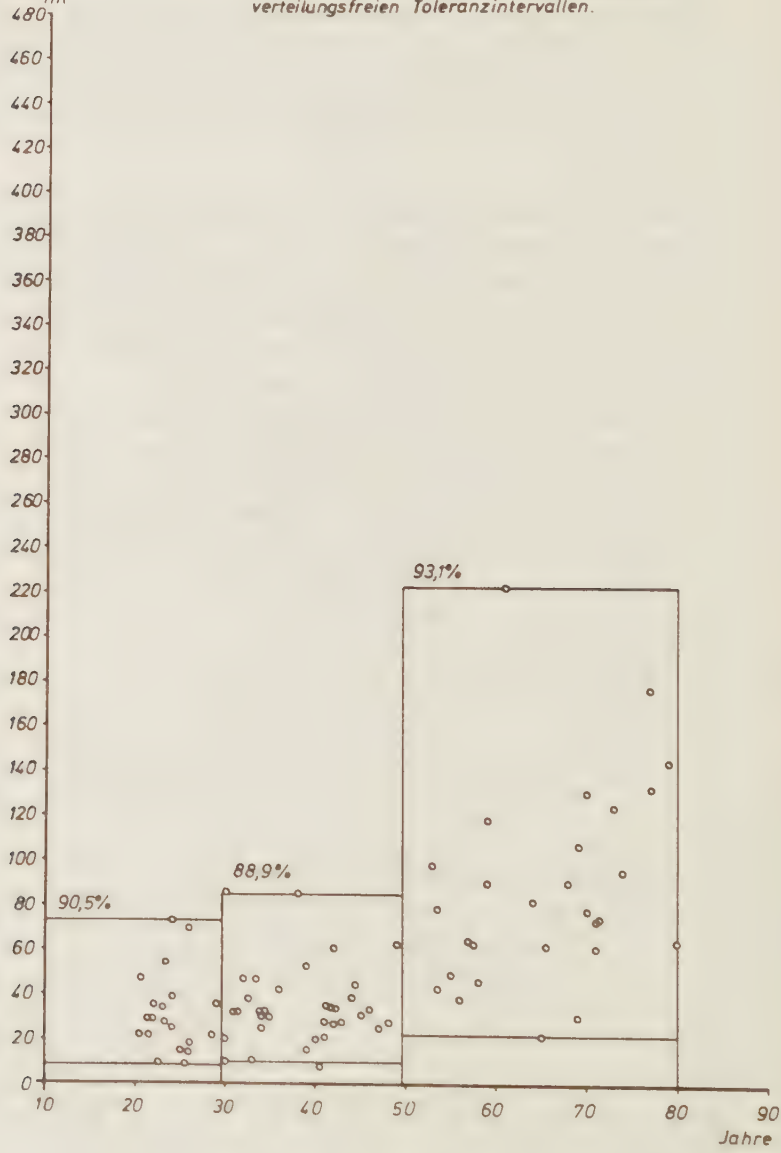
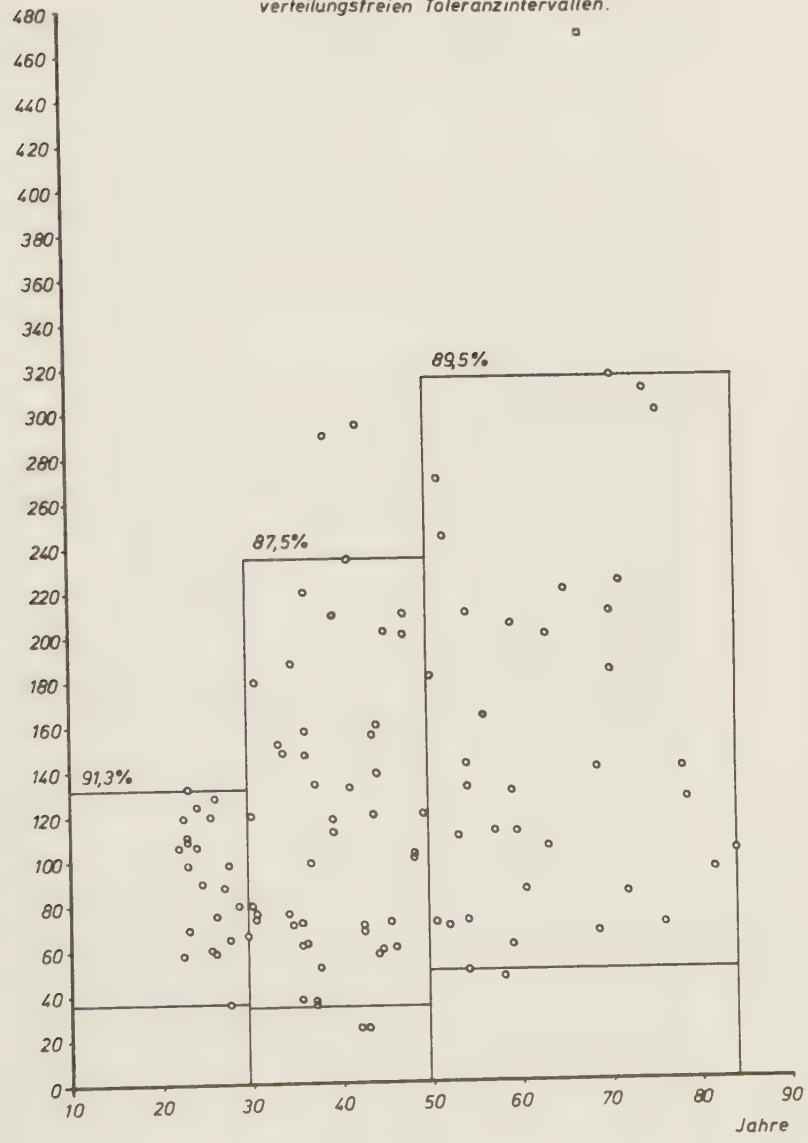


Abb. 20: Ferritinwerte männlicher Normalpersonen im Alter von 22 bis 84 Jahren mit ihren verteilungsfreien Toleranzintervallen.



II.5.0. DISKUSSION

Serumferritin-Normalwerte und ihre Altersabhängigkeit

Die in unseren Untersuchungen gefundenen mittleren Normalwerte (s. Tab. XIV und XV) lassen sich mit denen anderer Autoren nur mit teilweise größeren Einschränkungen vergleichen, da bisher noch immer keine Absprache über eine Standardisierung und Qualitätskontrolle der Serumferritinbestimmung erfolgte. Deshalb weisen die von verschiedenen Untersuchern und mit unterschiedlichen Reagenzien gemessenen Normalwerte oft erhebliche Unterschiede auf (s. Tab. XVI).

Eine Altersabhängigkeit wurde in der weit überwiegenden Anzahl der zahlreichen zum Thema: Ferritin erschienenen Veröffentlichungen nur relativ unzureichend oder gar nicht berücksichtigt. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch in Übereinstimmung mit der Ansicht von Hausmann et al (53), daß die Alterszusammensetzung einen erheblichen Einfluß auf die Höhe der erzielten Normalwerte hat.

In den Fällen, in denen jedoch von den Autoren eine Aussage über die altersmäßige Struktur ihrer Normalpersonenkollektive bzw. über eine möglich Altersabhängigkeit gemacht wird, finden sich besonders bei den Konzentrationsangaben zum Bereich der Personen, die älter als 50 bzw. 60 Jahre sind, sehr unterschiedliche, bezüglich der Altersabhängigkeit sogar widersprüchliche Angaben.

So untersuchten Valberg et al (125) 1976 1105 Personen der kanadischen Bevölkerung, darunter eine weibliche Altersgruppe mit Frauen über 65 Jahren sowie eine männliche Altersgruppe mit Männern $\geq$ 40 J. mit dem Ergebnis, daß zwar in der Gruppe der 65- bis 87-jährigen Frauen im Vergleich zu den jüngeren Gruppen eine deutliche Konzentrationszunahme zu verzeichnen ist, bei den Männern jedoch nach dem 20. Lebensjahr eine Plateaubildung auftritt s. Tab. XVII).

Luxton et al (89) kamen 1977 zu vergleichbaren Ergebnissen. Sie beschrieben ebenfalls den deutlichen Serumferritinanstieg bei über 60-jährigen Frauen, beobachteten jedoch bei den Männern zwischen dem 20. bis 79. Lebensjahr keine auffällige Altersabhängigkeit der mittleren Serumferritinkonzentrationen.
Dagegen gehörten Cook et al (22) 1976 mit zu den ersten Untersuchern, die nicht nur bei Frauen, sondern auch bei Männern mit zunehmendem Alter eine signifikante Erhöhung des Serumferritinspiegels beschrieben haben. Sie führten diese entweder auf einen tatsächlichen Anstieg der Körpereisenspeicherfüllung oder auf den vermehrten Einfluß von unbekannten, den Ferritinstoffwechsel beeinflussende Erkrankungen zurück (s.a. Tab. XVII). 1978 von Sengler et al (111, 112) durchgeführte Untersuchungen an 32 weitgehend gesunden, zwischen 66 und 90 Jahre alten Personen (9 Männer und 23 Frauen) zur Korrelation des Serumferritins mit den Eisenspeichern des Knochenmarkes ergaben, daß das im Plasma meßbare Ferritin auch im Alter einen zuverlässigen Index für die Beurteilung des Eisenspeichers darstellt. Die gemessenen Ferritinwerte ergaben jedoch nicht nur sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen im Alter deutlich erhöhte Mittelwerte, sondern auch einen noch nach der Menopause eindeutig vorhandenen Geschlechtsunterschied.
(Männer 339,60 /ug/l (150 /ug/l), Frauen 181,31/ug/l (40 /ug/l) aus insgesamt 30 Werten errechnet) (s. Tab. XVII).
Damit lassen die Befunde von Sengler et al fast gleiche Aussagen zu, wie sie sich auch aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen ergeben.

Ein Vergleich der numerischen Konzentrationsangaben ist jedoch aus schon genannten Gründen schwierig, da sich die Untersucher zwar ebenfalls auf einen von Lipschitz, Miles et al (94) beschriebenen 2-site-immuno- radiometrischen Assay stützen, jedoch genauere Angaben über den Hersteller fehlen.
Möglicherweise lassen sich die höheren Werte wie sie von Sengler et al gemessen wurden zusätzlich durch den Einfluß einer größeren Anzahl älterer Personen - das mittlere Lebensalter liegt ca. 6 - 7 Jahre höher, als in der von uns durchgeführten Untersuchung - und der damit verbundenen größeren Anzahl höherer Serumspiegel des Ferritins erklären.
Jeweils 1979 von Kaltwasser (69) und Stagg und Cowan (119) erschienene Veröffentlichungen beschrieben unterschiedliche Ergebnisse. Während Kaltwasser eine mit zunehmendem Alter ansteigende Serumferritinkonzentration sowohl bei Männern als auch bei Frauen beschreibt, stellten Stagg und Cowan bei Männern mit einem Lebensalter von>60 Jahren mit 90/ug/l einen im Mittel niedrigeren Serumferritinspiegel als bei jüngeren Männern, geometrisches Mittel 120 /ug/l, fest, den sie auf eine reduzierte Absorptionskapazität des Eisens im höheren Lebensalter zurückführten. Dagegen beobachtete Spitz (118) 1979 sowohl bei Frauen als auch bei Männern ebenfalls eine altersabhängige Zunahme des Serumferritins mit auch im Alter vorhandener Geschlechtsdifferenz. Bei den von ihr in 4 Gruppen untersuchten weiblichen und männlichen "Normalpersonen" zwischen 16 - 30 Jahren bzw. 55 - 89 Jahren ergaben sich für die 16 - 30-jährigen Männer und Frauen geometrische Mittelwerte von 83 ng/ml bzw. 36 ng/ml, die mit den von uns für diesen Altersbereich gemessenen Mittelwerten durchaus vergleichbar sind (s. Tab. XIV und XV).

Deutliche Unterschiede zeichnen sich jedoch im oberen Altersbereich der 55 - 89-jährigen männlichen und weiblichen Personen ab, da mit 170 /ug/l für Männer und 123 /ug/l für Frauen die geometrischen Mittelwerte deutlich höher, als die von uns mit 136 /ug/l und 74.8 /ug/l gemessenen Werte liegen.
Vergleichbares gilt für die von ihr angegebenen 2-s-Bereiche, die in den oberen Altersgruppen mit 21-713 /ug/l für weibliche und 37-778 /ug/l für männliche Personen die von uns gefundenen verteilungsfreien Toleranzintervalle (22-222 /ug/l für Frauen und 50-316 /ug/l für Männer) um das Zwei- bis Dreifache übersteigen. Dies ist nicht auf die Benutzung eines anderen Assay zurückzuführen (RIA Gamma Dab von Travenol) - Frenkel (38) fand mit einem Korrelationskoeffizient von r = 0,99 eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse eines two-site IRMA wie er von uns benutzt wurde und des von Spitz benutzten RIA - sondern vielmehr auf einen ungenügenden Ausschluß erkrankter Personen. Obwohl sich bei ihrer Untersuchung die Probanden der oberen Altersgruppe ausschließlich aus nicht näher beschriebenen Patientenkollektiven resultieren, beschränkten sich die Auswahlkriterien lediglich auf eine unauffällige Anamnese sowie auf eine Hb-Konzentration>12 g% und Erythrozytenkonzentration>4 Mill./ul. Die tatsächlich gemessenen Hämoglobinwerte der untersuchten Personen schwankten sogar zwischen 9,5 und 19,7 g%. Ebenfalls mit eingehende Serumeisen-Konzentrationen lagen zwischen 5 - 280 /ug%.
Ein vergleichbarer biochemischer Ausschluß von Patienten mit Lebererkrankungen durch die Bestimmung mindestens einer Transaminase und Personen mit chronisch-entzündlichen Veränderungen durch die einfache Erstellung einer Blutsenkung, wie er von uns durchgeführt wurde, erfolgte nicht.

Die Wichtigkeit einer relativ gründlichen biochemischen Abklärung wird zusätzlich durch die in II.2.1. aufgeführten Daten verdeutlicht. So mußten von 292 anamnestisch unauffälligen Personen nach der Erhebung relevanter labortechnischer Daten zusätzlich 31,8% (93 Personen) ausgesondert werden, weil bei ihnen ausschließende pathologische Laborwerte vorlagen.
Davon hatten ca. 46% pathologische Leberwertveränderungen und pathologische Blutsenkungsergebnisse.
Loria et al (87) fanden 1979 ebenfalls bei älteren Frauen und Männern eine mit dem Alter sowohl bei Frauen als auch bei Männern zunehmende mittlere Serumferritinkonzentration mit einem auch noch nach der Menopause bestehenden, deutlichen Geschlechtsunterschied. Diese Ergebnisse stimmen damit ebenfalls mit den Grundaussagen, wenn auch nicht mit der Höhe der gemessenen Konzentrationen unserer Untersuchung überein. Loria et al sowie auch wir konnten damit die von Jacobs und Worwood (67) 1975, Eggstein (32) 1978 und Kaltwasser et al (68) 1980 aufgestellte These, daß jenseits des 50. Lebensjahres keine signifikanten Geschlechtsunterschiede mehr bestehen, nicht bestätigen,obwohl die sonst von Kaltwasser und Wachek (68) angegebenen Normalwerte nahezu vollständig mit den entsprechenden Ergebnissen unserer Untersuchungen übereinstimmen. Für den Altersbereich der 20 - 49-jährigen Männer erstellten sie in einem nicht näher beschriebenen Assay einen geometrischen Serumferritinmittelwert von 96 ng/ml und für den der 17- bis 47-jährigen Frauen einen Wert von 36 ng/ml. Unsere Untersuchungen ergaben für etwa vergleichbare Altersbereiche (Männer 20-49 J., mittl. Lebensalter 34,5 J., Frauen 20-49 J., mittleres Lebensalter 33,7 J.) Werte von 96,13 ng/ml bzw. 30 ng/ml.

Von Seamonds et al (110) Ende 1980 veröffentlichte Untersuchungsergebnisse bestätigen ebenfalls weitgehend die aus unseren Untersuchungen möglichen Aussagen. Auch ihre an 30 über 45 Jahre alten Männern und 29 nicht mehr menstruierenden Frauen gemessenen Ergebnisse zeigen nach dem 45. Lebensjahr sowohl bei Männern als auch bei Frauen höhere mittlere Serumferritinkonzentrationen bei weiterhin bestehender Geschlechtsdifferenz. Die mit einem neuen Assay der Ventrex Laboratories Inc. gemessenen Werte liegen jedoch - wahrscheinlich assaybedingt - als einzige Fremdbefunde unter den von uns gefundenen Werten (s. auch Tab. XVII).

1975 beschrieben Jacobs and Worwood (67) in einem Aufsatz vereinzelt das Vorkommen normaler Serumferritinbefunde bei mit der Berliner-Blau-Färbung im Knochenmark nicht nachweisbarem Eisen - sie bezogen sich dabei auf eine Untersuchung von Bentley and Williams (3) - betonten jedoch andererseits die ansonsten relativ gute Korrelation zwischen der im Serum meßbaren Ferritin-Konzentration und den Körpereisenspeichern. Mittlerweile haben auch andere Autoren einschränkende Befunde veröffentlicht. So beschrieben 1980 Heinrich (56) und Hausmann et al (53) nicht unerhebliche Versagerquoten bei unkomplizierten prälatenten Eisenmangelzuständen (s.a. I.1.3.).

Trotz dieser beobachteten Einschränkungen in der Wertigkeit der Serumferritinbestimmung für die zuverlässige Beurteilung der Körpereisenspeicher, stellen die Ergebnisse vergleichender Untersuchungen an jüngeren und älteren Personen zum Eisennachweis im Knochenmark und im Lebergewebe, wie sie 1963 von Benzie (4), 1970 von Gerami et al (41) und 1980 von Celada et al (20) durchgeführt wurden, einen interessanten Beitrag zur Diskussion der Altersabhängigkeit des Serumferritinspiegels dar.

Die Befunde ermöglichen jedoch keine einheitliche Aussage. So konnten Celada et al (20) bei ihren an 70 älteren Personen nach Weinfeld durchgeführten Lebereisen-Konzentrationsbestimmungen keine signifikante Differenz zwischen den 70 - 93-jährigen männlichen und weiblichen Probanden so, wie sie in den beiden jüngeren Kontrollgruppen noch gemessen werden konnte, mehr feststellen.
(Lebereisenkonzentration

bei 9 25-42 j. Frauen: 143,48 /ug/g
bei 37 70-93 j. Frauen: 258,61 /ug/g
bei 13 25-42 j. Männern:327,00 /ug/g
bei 33 70-93 j. Männern:301,72 /ug/g)

Zwischen den beiden Gruppen der jüngeren und älteren männlichen Probanden konnten ebenfalls keine signifikannten Änderungen der Lebereisenkonzentration gemessen werden.
Geramie et al (41) dagegegen beschrieben in ihrer Untersuchung über den Zusammenhang von "Arteriosklerosis and iron metabolism" an 60 - 85-jährigen Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 73,1 Jahren, eine mit dem Grad der Arteriosklerose deutlich zunehmende mit Berliner Blau anfärbbare Eisenkonzentration im Leberpunktat bei gleichzeitig sich erniedrigender Konzentration des "freien Serumeisens".

Die von ihm untersuchten Patienten waren aufgrund arteriosklerotischer Störungen bzw. aufgrund erforderlicher, kleinerer operativer Eingriffe eingewiesen worden.
Er beschreibt zwar den Ausschluß von Patienten mit verifizierbaren Anämien, endokrinen und renalen Erkrankungen sowie von Patienten mit einem Eisenmangel, erfolgter Eisensubstitutions- bzw. Bluttransfusionstherapie, lässt jedoch offen, ob andere pathol.Parameter vorhanden waren.

Benzie (4) untersuchte das Knochenmark von in 3 Altersgruppen eingeteilten weiblichen und männlichen Patienten, die an verschiedenen Erkrankungen litten bzw. verstorben waren. (Altersgruppen: 31-50 J., 51-70 J. und über 70 J.)
Die Ergebnisse zeigten sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten mit zunehmendem Alter, seiner Meinung nach unabhängig von den verschiedenen Erkrankungen, deutlich höhere Konzentrationen anfärbbaren Eisens im Knochenmark, als in den jeweils vergleichbaren, jüngeren Patientenkollektiven und lässt ihn zum Schluß kommen, daß das Alter einen deutlichen Elevationseffekt auf den Speichereisengehalt des Knochenmarkes hat.
Celada et al erklären mit dieser Aussage Benzies und vergleichbaren Ergebnissen von Burkhardt (15), die mit zunehmendem Alter in höheren Konzentrationen meßbaren Serumferritinwerte, da sie selbst aufgrund der Ergebnisse ihrer Untersuchungen einen Anstieg des Speichereisens in der Leber weitgehend ausschließen.

Unter kritischer Berücksichtigung der Befunde aller hier diskutierten Autoren und aufgrund der sorgfältigen Auswahl unserer Normalpersonen mit den von uns gefundenen Ergebnissen neigen wir zu der von Cook (22) ebenfalls für möglich gehaltenen Annahme, daß es sich bei der Serumferritinzunahme mit dem Alter mehr um einen tatsächlichen Anstieg der Körpereisenspeicherfüllung, als um den Einfluß einer mit dem Alter zunehmenden Anzahl von unbekannten, den Ferritinstoffwechsel beeinflussenden Erkrankungen handelt. (Cook (22) und Kaltwasser (68)).

Der von uns in II.4.6. beschriebene gleichzeitig mit dem Ansteigen der Serumferritinkonzentration negativ korrelierende Transferrinabfall - der möglicherweise im Sinne einer durch den erhöhten Eisenspeicherfüllungszustand reaktiv verminderten Bereitstellung von Transportproteinen zu deuten ist - unterstützt diese Hypothese.
Ob sich diese vermehrte Körpereisenspeicherfüllung jetzt hauptsächlich auf das Knochenmark beschränkt und mit der im Alter -eventuell durch eine ineffektiv gewordene Erythropoese- gefundenen Abnahme der Eisenkonzentration in der roten Zellreihe einhergeht (92), die wiederum auf eine auch schon von Benzie (4) für möglich gehaltene altersbedingte Utilisationsverminderung bzw. -störung des Eisens aus den Körperspeichern zurückzuführen ist, kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht geklärt werden.

Assay / Autor	Mittelwert - bildung	Männer		Frauen		Literatur
		M. W. [µg/l]	Bereich [µg/l]	M. W. [µg/l]	Bereich [µg/l]	
ADDISON						
Addison	arithm. (?)	52	12 - 128**	29	10 - 56**	J. clin. Path. 25, 1975, 326
Jacobs	arithm.	69	6 - 186**	35	3 - 162**	Brit. Med. J. 4, 1972, 206
Jacobs	keine Angabe	123	12 - 420**	56	12 - 400**	New. Engl.J. Med.292, 1975, 951
Hussein	keine Angabe	165	39 - 340**	56	14 - 148**	Brit. Med. J. 1, 1975, 546
Leyland	arithm.	189	16 - 408**	118	15 - 462**	Scand. J. Haematol. 14, 1975, 385
Prieto	geom.	176	110 - 300**	49	13 - 125**	Gastroenterol. 68, 1975, 525
Drews	arithm.	193	54 - 524**	133	26 - 431**	pers. Mitteilung
Oertel	arithm.	116	± 122*	90	± 127*	Dtsch. Med. Wschr. 102, 1977, 1147
Eigene Werte	geom.	131	52 - 331*	67	21 - 215*	Dtsch. Med. Wschr. 102, 1977, 1150
FER - IRON						
Firmenangabe	geom.	96	23 - 397*	36	8 - 159*	Kitbeilage 1979
Alfrey	geom.	84	31 - 294*	29	4 - 233*	NUC - Compact 9, 1978, 160
Frenkel	geom.	88	33 - 236*	49	11 - 211*	Serumferritin - Symp.
Heinrich	keine Angabe	m + f	: 31 (10 - 84)			Serumferritin - Symp.
Eigene Werte	geom.	98	34 - 283*	45	18 - 112*	NUC - Compact 9, 1978, 139
RIA - gnost						
Firmenangabe	keine Angabe	103	28 - 221	71	30 - 185	Kitbeilage 2, 78
Heinrich	geom.	106	34 - 332*	69	25 - 188*	Z. Naturf. 32 c, 1977, 1023
van Eijk	arithm.	130	± 120*	57	± 80*	Folia Haematol. 105 (1978) 93
Drews	arithm.	180	15 - 485**	74	10 - 200**	pers. Mitteilung
Hausmann	geom.	208	23 - 415**	132	35 - 335**	Serumferritin - Symp.
Eigene Werte	geom.	153	67 - 349*	80	25 - 253*	
Gamma Dab						
Firmenangabe		m + f	Bereich : 10 - 300			Kitbeilage Juli 1977
Heinrich	keine Angabe	m + f	: 22 (7 - 60)			Serumferritin - Symp.
Spitz - Scherholz	geom.	83	27 - 253*	36	8 - 164*	Diss., Würzburg 1979
Eigene Werte	geom.	107	41 - 281*	45	17 - 117*	

* 2 s-Bereich

** Gesamtbereich

Tabelle XVI. Normalwerte und - bereiche für verschiedene radioimmunologische Verfahren der Serumferritinbestimmung.
(aus Werner und Kaltwasser (130))

Untersucher	Altersbereich Jahre	Geschlecht	Ferritinkonzentration ng/ml	
			geom. Mittelwert mit 95% Konfidenz-Intervall	
Valberg et al (125) 1976	2o - 39	Männer	93	(14 - 618)
	2o - 39	Frauen	23	(4 - 145)
	4o - 64	Männer	92	(1o - 799)
	4o - 64	Frauen	29	(3 - 313)
	65 - 9o	Männer	92	(13 - 651)
	65 - 87	Frauen	52	(4 - 665)
			Medianwert (1o - 9o Percentile)	
Cook et al (22) 1976	18 - 45	Männer	94	(34 - 196)
	18 - 45	Frauen	25	(7 - 14!)
	> 45	Männer	124	(29 - 455)
	> 45	Frauen	89	(12 - 17o)
			geom. Mittelwert (95% - Vertrauensbereich)	
Kaltwasser et al (68) 198o	2o - 49	Männer	96	(23 - 397)
	17 - 47	Frauen	36	(8 - 159)
			Personen mit zusätzlich norm. Knochenm.-Fe-Gehalt und/oder intest. Fe-Absor	
	23 - 46	Männer	1oo	(34 - 31o)
	2o - 58	Frauen	49	(22 - 112)
			Medianwert (1o - 9o Percentile)	
Seamonds et al (11o) 198o	< 45	Männer	88	(19 - 21o)
	> 45	Männer	114	(24 - 248)
	prämenop.	Frauen	16	(6 - 6o)
	postmeno.	Frauen	43	(11 - 133)
			Mittelwert	
Sengler et al (111, 112) 1978	jüngeres Erwachs.-Kollektiv	Männer	15o	
		Frauen	4o	
	66 - 9o	Männer	339,6o	
	66 - 90	Frauen	181,31	

Tabelle XVII

II. 6.0. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der in den letzten Jahren zunehmenden Bedeutung der Ferritinbestimmung im Serum bei bisher nur unzureichend untersuchter Altersabhängigkeit, untersuchten wir an etwa 189 Normalpersonen das Konzentrationsverhalten des Ferritins im Serum mit zunehmendem Alter.
Die Einteilung und Beurteilung der weiblichen und männlichen Normalpersonen erfolgte in jeweils 5 Altersklassen bzw. 3 Altersbereichen.
Die Ergebnisse der männlichen Normalpersonen zeigen in allen Altersklassen nahezu konstante Erythrocyten-, Hämoglobin- und Serumeisenkonzentrationen.
Die arithmetischen Mittelwerte der Serumferritinkonzentration steigen jedoch von 90,5 ng/ml auf 181,5 ng/ml mit zunehmenden Lebensalter signifikant an. Gleichzeitig fällt die negativ korrelierende Transferrinkonzentration von 286,7 mg% auf 259,3 mg% ab.
Bei Männern, die älter als 60 Jahre waren, wurden vereinzelt Werte gemessen, die dem bisher bekannten oberen Norm- bis subpathologischen Bereich zugeordnet werden müssen, ohne, daß ein offensichtliches pathologisches Korrelat der entsprechenden Personen vorlag.
Für die in 3 Altersbereichen ermittelten Normalwerte männlicher Normalpersonen ergaben sich folgende verteilungsfreien Toleranzintervalle:

I. Altersbereich: 20-29 Jahre

$\bar{x}$ = 90,5 ng/ml (arithm. Mittelwert)
x_G = 86,2 ng/ml (geometr.Mittelwert)
91,3% der Werte liegen im verteilungsfreien Toleranzintervall von 36 ng/ml - 132 ng/ml.

II. Altersbereich: 30-49 Jahre
$\bar{x}$ = 119,7 ng/ml
x_G = 100,9 ng/ml
87,5% der Werte liegen im verteilungsfreien Toleranzintervall von 35 ng/ml - 235 ng/ml

III. Altersbereich: 50-84 Jahre
$\bar{x}$ = 157,7 ng/ml
x_G = 135,1 ng/ml
89,5% der Werte liegen im verteilungsfreien Toleranzintervall von 50 ng/ml - 316 ng/ml

Nach dem Mann-Withney-Test unterscheiden sich die Werte der Altersbereiche I und II nicht, die des I. und III. bzw. II. und III. Altersbereiches jedoch signifikant voneinander.
Wie bei den männlichen Normalpersonen finden sich auch bei den Frauen über alle Altersklassen hinweg weitgehend konstante Erythrocyten-, Hämoglobin- und Serumeisenkonzentrationen. Lediglich in der V. Altersklasse liegt ein leicht- bis mittelgradiger Konzentrationsabfall des Serumeisens vor.

In den unterschiedlichen Altersklassen gebärfähiger Frauen ergaben sich mit arithmetischen Mittelwerten von 31,6 ng/ml, 36,7 ng/ml und 33,1 ng/ml keine signifikanten Unterschiede der mittleren Serumferritinkonzentrationen.
Nach dem Klimakterium kommt es mit einer mittleren Serumferritinkonzentration von 68,7 ng/ml zu einem hochsignifikanten Serumferritinanstieg, der sich mit zunehmendem Alter positiv korrelierend bis auf 97,8 ng/ml erhöht.

Dieser ebenfalls altersabhängige deutliche Serumferritinanstieg bei nicht mehr menstruierenden Frauen, führt jedoch nicht - wie bisher vielfach angenommen wurde - zu einem Ausgleich des Mittelwertes mit dem der entsprechenden männlichen Altersgruppe.
Vielmehr zeigt sich auch im höheren Lebensalter ein deutlicher Geschlechtsunterschied.
Wie bei den männlichen Normalpersonen liegt auch hier ein negativ korrelierender Transferrinabfall von 298,2 mg% auf 260,0 mg% vor.
Für die 3 Altersbereiche der weiblichen Normalpersonen ergeben sich folgende verteilungsfreien Toleranzintervalle:

I. Altersbereich: 20-39 Jahre
$\bar{x}$ = 31,6 ng/ml (arithm. Mittelwert)
x_G = 27,9 ng/ml (geometr.Mittelwert)
90,5% der Werte liegen im verteilungsfreien Toleranzintervall von 9,4 ng/ml - 73 ng/ml.

II. Altersbereich: 30-49 Jahre
$\bar{x}$ = 35,0 ng/ml
x_G = 31,0 ng/ml
88,9% der Werte liegen im verteilungsfreien Toleranzintervall von 10,0 ng/ml - 85 ng/ml

III. Altersbereich: 50-80 Jahre
$\bar{x}$ = 87,4 ng/ml
x_G = 77,1 ng/ml
93,1% der Werte liegen im verteilungsfreien Toleranzintervall von 22,0 ng/ml - 222 ng/ml

Wie bei den männlichen Normalpersonen unterscheiden sich auch hier die Werte der Altersbereiche I und II nicht, die des I. und III. bzw. II. und III. Altersbereiches jedoch signifikant voneinander.

II.7.0. LITERATURNACHWEIS

1. Addison, G.M., M.R. Beamisch, C.N. Hales et al:
   An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload.
   J. Clin. Path. 25 (1972), 326

2. Alfrey, C.P.:
   Einschränkungen in der Verwendung des Serumferritin-Assays in der Diagnostik: Differenzierung in Eisenmangel und andere Anämieformen.
   In: Kaltwasser, J.P., E. Werner (Ed.): Serumferritin (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1980), 268

3. Bentley, D.P., P. Williams :
   Serumferritin concentration as an index of storage iron in rheumatoider arthritis.
   J. Clin. Pathol. 27 (1974), 786

4. Benzie, R.:
   The influence of age upon the iron content of bone marrow.
   The Lancet May 18 (1963), 1074

5. Beutler, E., V.F. Fairbanks, J.L. Fahey:
   Clinical disorders of iron metabolism.
   (Grune u. Stratton: New York 1963)

6. Beyreder, J., F.Emmer:
   Zur Diagnose und Therapie des Eisenmangels.
   Wien. med. Wschr. 117 (1967), 115

7. Bezwoda, W.R., T.H. Bothwell, J.D. Torrance, A.P. Macphail, R.W. Charlton, G. Kay, J. Levin: The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption. Scand. J. Haematol. 22 (1979), 113

8. Birgegard, G., C. Högmann, A. Killander, L. Wide: Serumferritin levels in male blood donors. Relation to number of phlebotomies and iron supplementation. Vox. Sang. 34 (1978), 65

9. Bjork, I., W.W. Fish: Native and subunit moleculare weights of apo-ferritin. Biochemistry 10 (1971), 2844

10. Bothwell, T.H.: Iron overload in the Bantu. In: Gross, F. (Ed.): Iron Metabolism (Springer: Berlin 1964), 362

11. Bothwell, T.H.: Pathophysiological and clinical aspects of iron overload. Scand. J. Haematol., Series Haematologica 6 (1965), 56

12. Bothwell, Th., C.A. Finch: Iron Metabolism (Little Brown: Boston 1962)

13. Bowie, W.J.E., W.N. Tauxe, W.E. Sjoberg, M.Y. Yamaguchi:
Daily variation in the concentration of iron in serum.
Am. J. of Clin. Path. 40 (1963), 491

14. Bryce, C.F.A., C.G. Magnusson, J.M. Mathys, R.R., Crichton:
A reappraisal of ferritin SDS electrophoresis patterns.
Fourth International Conference on Proteins of Iron Metabolism, Davos 1979, Abstract Vol. 47

15. Burkhardt, R.:
Iron overload of bone marrow and bone.
In: Kief, H. (Ed.): Iron Metabolism and its Disorders (Ecepta Medica: Amsterdam 1975), 264

16. Burton, J.L.:
Effect of oral contraceptives on haemoglobin, packed-cell volume, serum iron and total iron-binding capacity in healthy women.
Lancet I (1967), 978

17. Cape, R.D.T., M.H. Zirk:
Assessment of iron stores in old people.
Gerontologica Clinica 17 (1975), 101

18. Card, T., G.M. Brown, L.S. Valberg:
Serum iron and iron-binding capacity in normal subjects.
Canad. Med. Ass. J. 90 (1964), 618

19. Case records of the Massachusetts General Hospitel
New Engl. J. Med. 247 (1952), 992 und 258 (1958),
652

20. Celada, A., V. Herreros, S. De Dastro:
Liver iron storage in Spanish aging population.
Am. J. Clin. Nutr. 33 (1980), 2662

21. Charlton, R.W., T.H. Bothwell,:
Hemochromatosis. Dietary and genetic aspects.
Progr. Hemat. 5 (1966)

22. Cook, J.D., C.A. Finch, N.J. Smith:
Evaluation of the iron status of a population.
Blood 48 (1976), 449

23. Crichton, R.R.:
Struktur und Funktion von Ferritin.
Angewandte Chemie, Heft 2 (1973), 53

24. Crichton, R.R.:
Ferritin. Struktur und Funktion
Med. Welt, Bd. 32, Heft 38 (1981), 1401

25. Dagg, J.H., J.M. Jackson, B. Curry, A. Golberg:
Cytochrome oxidase in latent iron deficiency
(Sideropenia)
Brit. J. Haemat. 12 (1966), 331

26. Dawkins, S., J. Cavill, C. Ricketts, M. Worwood:
Variability of serum ferritin concentration normal
subjects.
Clin. and Lab. Haematology (Oxford) 1 (1) (1979), 41

27. Diem, K., C. Lentner (Red.):
Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen
(Thieme: Stuttgart 1975)

28. Dietzfelbinger, H. und W. Kaboth:
Bioverfügbarkeit oraler Eisenpräparate
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 742

29. Drysdale, J.W., F.G. Adelmann, P. Arosio, D. Casareale, P. Fitzpatrick, J.T. Hazard,
M. Yokota:
Human isoferritins in normal and disease states
Semin. Hemat. (1977), 71

30. Drysdale, J. W., H. Munro:
Small-scale isolation of ferritin for the assay of the incorporation of ^{14} C-labelled amino acids.
Biochem. J. 95 (1965), 851

31. Drysdale, J. in : San Pietro A, M. Lamborg, F. Kenney (Ed.):
Regulatory mechanismus for protein synthesis.
(Academic Press: New York 1968), 431

32. Eggstein, M.:
Biochemie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels.
84. Tagung Dtsch. Ges. f. Inn. Med., Wiesbaden
(1978),1

33. Finch, A., J.D. Cook, R.F. Labbe, M. Culala:
Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serumferritin.
Blood 50 (1977), 441

34. Forman, D.T. and M.V. Vye:
Immunoradiometric serum ferritin concentration compared with stainable bone-marrow iron as indices to iron stores.
Clin. Chem. 26/1 (1980), 145

35. Forth, W.:
Die physiologischen Grundlagen der Pharmakotherapie mit Eisen.
Therapiewoche 28 (1978), 7329

36. Forth, W., W. Rummel:
Eisen, Pharmakotherapie des Eisenmangels
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummel (Ed.)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
(Bibliograph. Inst.: Mannheim 1977)

37. Forth, W.:
Die Rolle des Dünndarmepithels bei der Regulation der Eisenresorption, ein experimenteller Beitrag zu den Grundlagen der Eisentherapie.
Mat. Med. Nordmark, Wiss. Beiblatt 62 (1968)

38. Frenkel, E.P., R.G. Sheehan, M.J. Newton:
Diagnostischer Wert der Serumferritinbestimmung bei der chronischen Infektanämie.
In: Kaltwasser, J.P., E.Werner (Ed.): Serumferritin (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1980), 211

39. Fülgraff, G. und D. Palm:
Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie
(Fischer: Stuttgart-New York 1979), 126

40. Fujino, M., E.B. Dawson, T. Holeman, W.J. Mc Ganity:
Interrelationships between estrogenic activity, serum iron and ascorbic acid levels during the menstrual cycle.
Amer. J. Clin. Nutr. 18 (1966), 256

41. Gerami, Siroos, Hushang M. Payan, George W. Easley, Bernhard Zimmermann:
Arteriosclerosis and iron metabolism
J. of Surg. Res. 10 (1970), 105

42. Gillmann, H.:
Kritische Studie zur Bewertung oral verabreichter Eisenpräparate durch Eisenresorptionskurven.
Dtsch. med. Wschr. (1959), 1737

43. Granick, S.:
Iron metabolism and hemochromatosis.
Bull. N.Y. Acad. Med. 25 (1949), 403

44. Granick, S.:
Structure and physiological functions of ferritin.
Physiol. Rev. 31 (1951), 489

45. Green, R., L. Watson, G. Saab, W. Crosby:
"Normal" Serum Ferritin - a caution
Blood 50 (1977), 545

46. Hahn, P.F., W.F. Bale, E.O. Lawrence, G.H. Whipple:
Radioactive iron and its metabolism in anemia.
J. Exp. Med. 69 (1939), 739

47. Hahn, P.F., W.F. Bale, J.P. Ross, W.M. Balfour, G.H. Whipple:
Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract.
J. Exp. Med. 78 (1943), 169

48. Harrison, P., F. Fischbach, T. Hay, G. Haggis:
Ferric oxyhydroxide core of ferritin.
Nature 216 (1967), 1188

49. Harrison, P., T. Hoy, I. Macara, R. Hoare:
Ferritin iron uptake and release.
Biochem. J. 143 (1974), 445

50. Harrison, P., D. Gregory:
Evidence for the existence of stable "aggregates" in horse ferritin and apoferritin.
J. Mol. Biol. 14 (1965), 626

51. Hausmann, K., R. Kuse:
Prälatente, latente und manifeste Eisenmangelzustände bei Blutspendern.
Münch. med. Wschr. 110 (1968), 1845

52. Hausmann, K., R. Kuse, K.H. Meinecke, H. Bartels, H.C. Heinrich:
Diagnostische Kriterien des prälatenten, latenten und manifesten Eisenmangels.
Klin. Wschr. 49 (1964), 1164

53. Hausmann, K., J. Drews, R. Trampe, I. Wedekind, E. Göltner, R. Kuse, J. Düllmann:
Die Serumferritinbestimmung in der Diagnostik des Eisenmangels. In : Kaltwasser, J.P., E. Werner (Ed.): Serumferritin
(Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1980), 104

54. Heilmann, E., E. Risse:
Serumeisen und totale Eisenbindungskapazität unter der Einnahme von Ovulationshemmern.
Med. Welt 25, Heft 18 (1974), 797

55. Heilmeyer, L., G. Plötner :
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheiten
(Fischer: Jena, 1937)

56. Heinrich, H.C.:
Begrenzter Wert des Serumferritins bei der Differentialdiagnose der Hypoferrämie.
Dtsch. med. Wschr. 105 (1980), 1724

57. Heinrich, H.C.:
Serumferritin ungeeignet als Kontrollparameter der oralen Eisentherapie.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1788

58. Heinrich, H.C., K.H. Opitz, H. Busch:
Eisenmangel und Eisenprophylaxe bei Blutspendern.
Klin. Wschr. 51 (1973), 101

59. Heinrich, H.C.:
Intestinal iron absorption in man. Methods of measurement, dose relationship diagnostic and therapeutic application.
In: Hallberg, L., H.G. Harwerth, A. Vanotti (Ed): Iron deficiency
(Academic Press: London-New York 1970), 213

60. Heinrich, H.C.:
Absorbierbarkeit und therapeutische Wirksamkeit des in Eisen-III-Citrat- und Eisen-III-Hydroxid-Kohlenhydrat-Komplexen enthaltenen dreiwertigen Eisens.
Med. Welt 29 (1978), 532

61. Heinrich, H.C.:
Diagnostischer Wert des Serumferritins für die Beurteilung der Gesamtkörper-Eisenreserven.
In: Kaltwasser, J.P., E.Werner (Ed.): Serumferritin
(Springer: Berlin-Heidelberg-New-York 1980), 58

62. Hiyeda, K.:
The cause of Kaschin-Beck´s disease.
Jap. J. med. Sci. 4 (1939), 91

63. Hoare, R., P. Harrison, T. Hoy:
Structure of horse-spleen apoferritin at 6 A resolution.
Nature 255 (1975), 653

64. Horne, C.H.W., P.W. Howie, R.J. Weir, R.B. Goudie:
Effect of combined oestrogen-progestagen oral contraceptives on serum-levels of a_2 -macroglobulin, transferrin, albumin and IgG.
Lancet, Jan (1970), 49

65. Hoy, T., P. Harrison:
The uptake of ferric iron by rat liver ferritin in vivo and in vitro.
Br. J. Haematology 33 (1976), 497

66. Hoyer, Knud:
Physiologic variations in the iron content of human blood serum.
Acta med. Scand. Vol. CXIX fare VI (1944), 562, 577

67. Jacobs, A., M. Worwood:
The biochemistry of ferritin and its clinical implications.
In: Brown E.B. (Ed.): Progress in Haematology IX (Grune u. Stratton: New York 1975)

68. Kaltwasser, J.P., E. Werner, W. Wachek:
Methodische Probleme bei der praktischen Anwendung des Serumferritins
In: Kaltwasser, J.P., E.Werner (Ed.): Serumferritin (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1980), 97

69. Kaltwasser, J.P.:
Diagnostische Bedeutung der Ferritinbestimmung im Serum.
Bioscienta Bericht Nr. 14 (1979)

70. Kaltwasser, J.P., E. Werner:
Assay of serum ferritin by two different radio-immunometric methods and its clinical significance.
Proceedings International Symp. on Radioimmunoassay an related Procedures in Medicine.
International Atomic Energy Agency JAEA SM 220 Berlin (1977)

71. Kaltwasser, J.P., E.Werner, P.B. Bechstein, K.M. Koch:
Die Wertigkeit von Serumferritin als Maß für die Körpereisenspeicher im Vergleich mit anderen Methoden.
Zentralorgan Inn. Med. (1977), 1135

72. Kaltwasser, J.P.:
Indikation zur Serumferritin-Bestimmung.
Dtsch. med. Wschr. 105 (1980), 319

73. Kaltwasser, J.P. E. Werner:
Zur Frage der Eisenprophylaxe bei Blutspendern.
Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhaematologie 3 (Medicus: Berlin 1976), 633

74. Kaltwasser, J.P.:
Serumferritin als Kontrollparameter bei oraler Eisentherapie.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 313

75. Kaltwasser, K., E. Werner, Seidel:
Eisenmangel durch Blutspenden?
Die Beurteilung der Eisenreserven bei Blutspendern mit Hilfe des Serumferritins.
Verh. d. Deutsch. Ges. für Inn. Med., 84. Kongress (1978), 117

76. Kaltwasser, J.P., E. Werner, H.J. Becker:
Serumferritin als Kontrollparameter bei oraler Eisentherapie.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1150

77. Kamyab, S., S.D. Kamyab:
Variations in serum iron and total iron binding capacity with the time of intake of combined oral contraceptives.
Clin. Chim. Acta 66 (1976), 439

78. Krause, J.R., V. Stolc:
Serum ferritin and bone marrow iron stores. I. Correlation with absence of iron in biopsy specimens.
Am. J. Clin. Path. (1979), 817

79. Kuemmerle, P., E.R. Garett, K.H. Spitzy:
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
(Urban und Schwarzenberg: München-Berlin-Wien 1971)

80. Kuschinski und Lüllmann:
Pharmakologie
(Thieme: Stuttgart 1970)

81. Laufberger, V.:
Sur la cristallisation de la ferritine.
Bull. Soc. Chim. Biol. 19 (1937), 1575

82. Letsky, E.A., F. Miller, M. Worwood, D.M. Flynn:
Serum ferritin in children with thalassaemia regulary transfused.
J. Clin. Pathol. 27 (1974), 652

83. Linder-Horowitz, M., R. Ruettinger, H. Munro:
Iron induction of electrophoretically different ferritins in rat liver, heart and kidney.
Biochim. Biophys. Acta 200 (1970), 442

84. Linder, M., V. Dunn, E. Isaacs, D. Jones, S. Lim, M. van Volkom, H. Munro:
Ferritin and intestinal iron absorption: pancreatic enzymes and free iron.
Am. J. Physiol. 228 (1975), 196

85. Linder, M., J. Moor, L. Scott, H. Munro:
Prenatal and postnatal changes in the content and species of ferritin in rat liver.
Biochem. J. 129 (1972), 455

86. Lipschitz, D., J. Cook, C. Finch:
A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores.
New. Engl. J. Med. 290 (1974), 1213

87. Loria, A., C. Hersko, A.M. Konijn:
Serum ferritin in an elderly population.
Journal of Gerontologie, Vol. 34 (1979), 521

88. Loch, E.G.:
Das Verhalten des Serumeisens bei Einnahme von Ovulationshemmern.
Med. Klin. 65 (1970), 1630

89. Luxton, A., W. William, H.C. Walker, J. Gauldie, A.M. Ali Mahmoud, Catherine Pelletier:
A radioimmunoassay for serum ferritin.
Clin. Chem. 23/4 (1977), 683

90. Marcus, M., N. Zinberg:
Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: Results in normal individuals and patient with breast cancer.
J. Nat. cancer Inst. 55 (1975), 791

91. Mardell, M.:
Effect of oral contraceptives on the variations in serum-iron during the menstrual cycle.
The Lancet 23 (1967), 1323

92. Marx, J.J. M.:
Normal iron absorption and decreased red cell iron uptake in the aged.
Blood 53 (1979), 204

93. Mazur, A., E. Shorr:
A quantitativ immunochemical study of ferritin and its relation to the vasodepressor material.
J. biol. Chemie. 182 (1950), 607

94. Miles, L.E.M., D.A. Lipschitz, C.P. Bieber, J.D. Cook:
Measurement of serum ferritin by 2-site immunoradiometric assay.
Analytical Biochemistry 61 (1974), 209

95. Miller, J., D. Perkins:
Model experiments for the study of iron transfer from transferrin to ferritin.
Eur. J. Biochem. 10 (1969), 146

96. Munro, H.M., M.C. Linder:
Ferritin: Structure, biosynthesis and role in iron metabolism.
Physiol. Rev. 58 (1978), 317

97. Oertel, J., E. Schultz, E. Korinth, A. Heilhecker:
Die Ferritinkonzentration im Serum bei Patienten mit malignen Lymphomen.
Klin. Wochenschrift 55 (1977), 1109

98. Pape, L., J. Multani, C. Stitt, P. Saltman:
The mobilization of iron from ferritin by chelating agents.
Biochemistry 7 (1968), 613

99. Payne, S., R. Finkelstein:
The critival role of iron in host-bacterial interactions.
J. Clin. Invest. 61 (1978), 1428

100. Prellwitz, W.:
Der Einfluß der Geschlechtshormone auf den Eisen- und Kupferhaushalt.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 70. Kongress (1964), 350

101. Prellwitz, W., C. Overzier:
Der Einfluß der Geschlechtshormone auf den Eisen- und Kupferhaushalt bei Patienten mit Gonadendysgenesie und den Formen des Hypogonadismus und im Tierexperiment.
Klin. Wschr. 44. (1966), 1014

102. Reissmann, K.R., M.R. Dietrich:
On the presence of ferritin in serum in patients with hepatocellular disease.
J. Clin. Invest. 35 (1956), 588

103. Rick, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
Springer-Verlag, 4. Aufl. (1976)

104. Robbins, E., T. Pederson:
Iron: Its intracellular localization and possible role in cell division.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 66 : (1970), 1244

105. Sachs, Lothar:
Statistische Methoden.
(Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1979)

106. Sachs, Lothar:
Angewandte Statistik
(Springer: Berlin 1978)

107. Sachs, Lothar:
Statistische Auswertungsmethoden.
(Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1968)

108. Schmiedeberg, O.:
Über das Ferritin und seine diätetische und therapeutische Anwendung.
Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. 33 (1894), 101

109. Seibold, M., Hannapel, H.J. Florian, E. Schmid:
Die Verbreitung von Eisenmangelzuständen bei der weibl. Bevölkerung.
Münch. med. Wschr. 17 (1965), 1515

110. Seamonds, B., K. Anderson, B. Whitaker:
Reference intervals for ferritin: Age dependence
Clin. Chem. 26, (1980), 1515

111. Sengler, B., P.F. Oberling, H. Eber:
Correlation entre la ferritine plasmatique et les reserves martiales du sujet age.
La Nouvelle Presse medicale 7, (1978), 3261

112. Sengler, B., P.F. Oberling, M.Eber, M. Pinget, B. Peter:
Les reserves de fer du sujet age: Interet du dosage de la ferritine plasmatique.
Rev. Geriatr. 3 (1978), 15

113. Siimes, M.A., J.E. Addiego, P.R. Dallmann:
Ferritin in serum. Diagnosis of iron deficieny and iron overload in anfants and children.
Blood 43 (1974), 581

114. Siiniah, R., D.W. Neill:
Serum iron, total iron binding capacity and percentage saturation in normal subjects.
J. clin. Path. 21 (1968), 603

115. Sirivech, S., E. Frieden, S. Osaki:
The release of iron from horse spleen ferritin by reduced flavins.
Biochem. J. 143 (1974), 311

116. Sorbie, J., L. Valberg, W. Corbett, J. Ludwig:
Serum ferritin, cobalt excretion and body iron status.
Can. Med. Assoc. J. 112 (1975), 1173

117. Speck, B.:
Diurnal variation of serum iron and the latent iron binding in normal adults.
Helvetica Medica Acta Vol. 34 (1968), 231

118. Spitz-Scherholz, G.:
Ferritinbestimmung in Humanseren unter besonderer Berücksichtigung altersabhängiger Veränderungen.
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1979)

119. Stagg, B.H., S.I. Cowan:
Ferritin-Bestimmung : Immunoassay.
In: Behring-Laboratoriumsblätter 29/12 (1979), 13

120. Statland, B., E. Per Winkel, H. Bokelund:
Variation of serum iron concentration in young healthy men within-day and day-to-day changes.
Clin. Biochem. 9 (1) (1976), 26

121. Stengle, J.M., A. Schade:
Diurnal-nocturnal variations of certain blood constituents in normal human subjects: Plasma iron, siderophilin, bilirubin, copper, total serum protein and albumin, haemoglobin and haematocrit.
Brit. J. Haemat. 3 (1957), 117

122. Tarquini, B., A. Ciapini, R. Palma, M. Piazza, A. Costa:
Variazioni circadiane del Ferro e dei Cloruri nel Siero.
Haematologica Vol. 60 (1975), 184

123. Theriault, L., M. Page:
A solid-phase enzyme immunoassay for serum ferritin.
Clin. Chem. 23/11 (1977), 2142

124. Vahlquist, B.:
Das Serumeisen.
Acta paediat. 28, Suppl. 5 (1941)

125. Valberg, L.S., J.Sorbie, J. Ludwig, O. Pelletier:
Serumferritin and the iron status of canadians.
Canad. med. Ass. J. 114 (1976), 417

126. Verloop, M.C., E.W. Blokhuis, C.C. Bos:
Causes of differences in hemoglobin and serum iron between men and women.
Acta Haemat. 21 (1959), 199

127. Wallerstein, R.O., S.L. Robbins:
Hemochromatosis after prolonged oral iron therapy in a patient with chronic hemolytic anemia.
Amer. J. Med. 14 (1953), 256

128. Walter, E.:
Biomathematik für Mediziner
(Teubner: Stuttgart 1980)

129. Weippl, G., M. Pantlitschko, P. Bauer, S. Lund:
Serumeisen-Normalwerte und statistische Verteilung der Einzelwerte bei Mann und Frau.
Blut XX (1973), 261

130. Werner, E., J.P. Kaltwasser:
Nachweisverfahren zur Serumferritinbestimmung.
In: Kaltwasser, J.P., E.Werner (Ed.): Serumferritin
(Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1980), 34

131. Wilbert, L., T. Hilmer, W. Hunstein, P. Reis, U. Kaboth, W. Creutzfeldt:
Einfluß oraler Ovulationshemmer auf klinisch-chemische Normalwerte.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 844

132. Zähringer, J., B. Baliga, R. Drake, H. Munro:
Distribution of ferritin mRNA and albumin mRNA between free and membrane-bound rat liver polysomes.
Biochim. Biophys. Acta 474 (1977), 234

133. Zähringer, J., B.S. Baliga, H.N. Munro:
Novel mechanism for translational control in regulation of ferritin synthesis by iron.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 73 (1976), 857

134. Zähringer, J.:
Struktur und Funktion von Ferritin.
In: Kaltwasser, J.P., E.Werner (Ed.): Serumferritin (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1980), 1

135. Zuyderhout, F.M.J.:
Ein Enzymimmunoassay für die Bestimmung von Serumferritin.
In: Kaltwasser, J.P., E. Werner (Ed.): Serumferritin (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1980), 56

136. Zuyderhout, F.M.J., W. Boers, C. Linthorst, G.G.A. Jörning, P. Hengeveld:
An enzyme-linked immunoassay for ferritin in human serum and rat plasma and the influence of the iron in serum ferritin on serum iron measurement, during acute hepatitis.
Clinica Chimica Acta 88 (1978), 37

A N H A N G

KURZ - ANAMNESE

Bitte die richtige Antwort einkreisen oder unterstreichen!
Danke !!

Geburtsdatum: Tag der Blutentnahme:

Geschlecht: Anamnese - Nr.:

Waren Sie im letzten Jahr bzw. sind Sie zur Zeit schwerwiegend erkrankt?
(z.B. schwere Grippe, Tbc, Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre, Gelbsucht, Leberentzündungen u.s.w.)

Wenn ja, um welche Erkrankung (en) handelte bzw. handelt es sich,
.....

und vor wie langer Zeit trat(en) sie etwa auf?
zur Zeit noch erkrankt
vor.....Tagen
vor.....Wochen
vor.....Monaten

Ist Ihnen überhaupt schon einmal eine Lebererkrankung bekannt geworden ?
JA/NEIN

Wenn ja, welche Erkrankung lag bei Ihnen vor,
.....

und vor wie langer Zeit trat diese Erkrankung auf?
.....

Sind Ihnen in der letzten Zeit häufiger außergewöhnliche Blutungen aufgefallen? (z.B. Zahnfleisch- oder Nasenbluten, blutende Haemorrhoiden)
JA/NEIN

Wenn ja, wie oft treten diese Blutungen auf?
etwa ..... mal am Tag
etwa ..... mal in der Woche

Haben Sie während der vergangenen sechs Monate größere Mengen an Blut verloren?
JA/NEIN/

Wenn ja, vor wie langer Zeit etwa ? .....

Welcher Art war der Eingriff bzw. die Verletzung?

.....-Operation

Blutspenden.....ml Blut

.....

Welche Farbe hat Ihr Urin?
normal, blutig, trübe, dunkelbraun, fast wasserklar

Wie sieht Ihr Stuhl aus?
normal, schwarz, schleimig, blutig, weißlich

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein ? JA/NEIN

Wenn ja, um welche Medikamente handelt es sich?
Schmerzmittel
Schlafmitel
Abführmittel
Antacida
die 'Pille'

Gegebenenfalls Liste bitte erweitern! .....

Wie oft erfolgt die Einnahme der Medikamente?
..... pro Tag
..... pro Woche

Wie lange nehmen Sie die Medikamente schon ein ?
ca. ..... Tage
ca. ..... Wochen
ca. ..... Monate
ca. ..... Jahre

Haben Sie während der letzten 6 Monate Eisenpräparate eingenommen? JA/NEIN
eisenhaltige Vitaminpräparate? JA/NEIN

Wenn ja, vor wie langer Zeit etwa ? ..... Tagen
..... Wochen
..... Monaten

Wie lange haben Sie diese Präparate eingenommen?
..... Tage
..... Wochen
..... Monate

Wie ist der Name des Präparates? .....

Trinken Sie regelmäßig Alkohol? JA/NEIN

Wenn ja, wieviel etwa am Tag? ..... Bier
..... Wein
..... Schnaps o.
..... Likör

Haben Sie sonst noch Ihnen wichtig erscheinende Beschwerden ?
JA/NEIN

Wenn ja, welcher Art sind diese Beschwerden ?
.....
.....
.....

Gibt es Besonderheiten in Ihrer Regel ? JA/NEIN

Wenn ja, welche ? Unregelmäßigkeit
Blutungen außerhalb der Regel
außergewöhnlich starke oder
lange Blutungen
.....

Wann war Ihre letzte Regel ?
vor ..... Tagen
vor ..... Wochen
vor ..... Monaten
vor ..... Jahren

Hat bei Ihnen die Menopause schon begonnen? JA/NEIN

Wenn ja, vor wie langer Zeit begann sie etwa ?
vor ..... Monaten
vor ..... Jahren

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

Reinhard Schröder
Im Marktesch 15
4402 Greven

Geboren am 31. Mai 1952 in Greven (Kreis Steinfurt) als Sohn der Eheleute Karl und Paula Schröder (geb. Mentrup).

April 1966 bis Febr.	1969	Besuch der St. Martini-Volksschule in Greven
April 1966 bis Sept.	1969	Lehre als Büromaschinentechniker bei der Büro- u. Datentechnik GmbH, Münster
Okt. 1969 bis April	1970	Gesellentätigkeit in der genannten Lehrfirma
April 1967 bis Sept.	1970	Besuch der Abendschule (BAS) in Münster
Mai 1970 bis März	1971	Tätigkeiten als Praktikant bei den Firmen: Provinzial-Feuersozietät, Münster (Rechenzentrum), Fiege u. Jöst Münster (Elektromaschinenbau), Jöst G.m.b.H. Münster/Hiltrup (Elektronische Steuer- und Regelungstechnik) erneute Tätigkeit als Büromaschinentechniker bei der genannten Lehrfirma
April 1971 bis Febr.	1974	Studium der Informationsverarbeitung an der FHS-Dortmund (Abschluß als Dipl. Ing.)
April 1974 bis Sept.	1974	Studium der Politikwissenschaften und der Kath. Theologie an der Universität Münster
Okt. 1974 bis April	1981	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf (PJ im Lehrkrankenhaus: Städt. Krankenanstalten Krefeld)
Juli 1981 bis Sept.	1982	Wehrdienst als Stabsarzt in München, Glückstadt, Lingen und Münster
Dezember 1982		Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Mathias-Spitals in Rheine